Das Epithel der Uterusschleimhaut des Schweines während der Implantation

Christa Krzonkalla

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547005_0018

Aus dem Institut für Tieranatomie
Lehrstuhl für Histologie und Embryologie
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. P. Walter

DAS EPITHEL DER UTERUSSCHLEIMHAUT DES SCHWEINES WÄHREND DER IMPLANTATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Christa Krzonkalla
aus
Hamburg

München 1979

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Kräußlich
Referent: Prof. Dr. P. Walter
Korreferent: Prof. Dr. K. Walser

Tag der Promotion: 27. Juli 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	2
	2.1. Morphologie des Uterus und zyklische Veränderungen des Endometriums	2
	2.2. Morphologie der Plazenta	7
	2.3. Implantation	13
	2.3.1. Definition und Zeitpunkt der Implantation	13
	2.3.2. Implantation beim Schwein	17
	2.3.3. Entwicklungsstadien des Embryos und der Fruchthüllen	2o
	2.3.4. Hormonelle Voraussetzung der Implantation	22
	2.3.5. Histochemische Voraussetzung der Implantation	27
	2.4. Morphologische Veränderungen des Endometriums während der Implantation	32
3.	Eigene Untersuchungen	35
	3.1. Material und Methodik	35
	3.2. Ergebnisse	39
	3.2.1. Befunde während der Implantation	39
	3.2.1.1. 11. Tag der Trächtigkeit	4o
	3.2.1.2. 12. Tag der Trächtigkeit	41
	3.2.1.3. 13. Tag der Trächtigkeit	43
	3.2.1.4. 14. Tag der Trächtigkeit	45
	3.2.1.5. 16. Tag der Trächtigkeit	48
	3.2.1.6. 18. Tag der Trächtigkeit	51

Seite

3.2.2. Befunde an nichtgraviden Schweinen 53
3.2.3. Befunde an graviden Schweinen nach der Implantation 54

4. Diskussion 56

5. Zusammenfassung 72
5.1. Summary 74

6. Literaturverzeichnis 76

7. Bildanhang 91

1. Einleitung

Während die embryonale und fetale Entwicklung des Schweines weitgehend aufgeklärt ist und auch über die plazentaren Verhältnisse der Hochgravidität zahlreiche Untersuchungen vorliegen, liegen kaum Berichte über morphologische Untersuchungen am Endometrium zum Zeitpunkt der Implantation vor. Der von der Plazentation des Menschen und den Nagern entliehene Begriff "Implantation" erscheint bei den Ein- und Paarhufern unrichtig angewandt. Bei den erstgenannten Spezies nistet sich der Keimling unter Zerstörung des Uterusepithels in der Gebärmutterwand ein, bei den Ein- und Paarhufern bleibt er zentral, vom Uterusepithel umgeben, liegen. Als Implantation ist bei diesen Spezies daher die Kontaktaufnahme des Keimlings mit dem Endometrium zu verstehen, die zum einen durch die Verhinderung des Corpus luteum - Abbaus, zum anderen durch den Nachweis spezifischer, vom Uterus produzierter Stoffe nachgewiesen wurde.

Beim Schwein bleibt das Epithel der Gebärmutter auch nach vollendeter Plazentation erhalten und ist damit Teil der Plazentarschranke. Bei der Funktionsumstellung des Endometriums nach der Implantation des Keimlings sind Veränderungen der Zellstruktur zu erwarten.

2. Literaturübersicht

2.1. Morphologie des Uterus und zyklische Veränderungen des Endometriums

Der Uterus bicornis des multiparen Schweines ist durch seine außerordentlich langen Uterushörner charakterisiert. Bei tragend gewesenen Tieren können sie 12o bis 14o cm erreichen (NICKEL, SCHUMMER, SEIFERLE, 1967). Bei nicht trächtigen Sauen legen sie sich in Windungen, ähnlich den Dünndarmschlingen. Sie münden in das 4 - 5 cm lange Corpus uteri.

Bei einem Zyklus von 2o - 21 Tagen dauert der Östrus des Schweines ca. 36 Stunden, wobei die Ovulation im 2. Drittel erfolgt. Aus den gesprungenen Follikeln entwickeln sich die Corpora lutea, die nach 7 Tagen (CORNER, 1921 a) voll ausgebildet sind und bis zum 14. oder 15. Tag unverändert bestehen bleiben (DZIUK, 1977). Bei Ausbleiben der Befruchtung werden sie bis zum 2o. bzw. 21. Tag wieder abgebaut und ein neuer Östrus beginnt.
Nach Konzeption bleibt der Gelbkörper als Corpus luteum graviditatis bis zum Ende der Gravidität bestehen.
Das Ei wird kurz nach dem Eisprung in der Ampulle des Eileiters befruchtet. Nach POMEROY (1955) gelangt das Ei bereits nach 48 Stunden in den Uterus. Auch PERRY und ROWLANDS (1962) sowie OXENREIDER und DAY (1965) bestätigen einen sehr schnellen Transport des Eies durch den Eileiter und weisen darauf hin, daß sich die Zygoten bei ihrer Ankunft im Uterus in einem sehr frühen Teilungsstadium befinden.
Das Schwein scheint hier eine Ausnahme zu machen, denn die Passage durch die Tube dauert bei den übrigen Haussäugetieren im allgemeinen 3 - 4 Tage.
Wir unterscheiden im Uterus des Schweines drei Wand-

schichten:

1. Das Endometrium oder die Tunica mucosa, bestehend aus der Lamina epithelialis und der Lamina propria
2. Das Myometrium oder die Tunica muscularis mit den beiden Schichten Lamina muscularis circularis und Lamina muscularis longitudinalis
3. Das Perimetrium oder die Tunica serosa

Das Endometrium bildet zahlreiche, transversal verlaufende, unterschiedlich hohe Falten, die beim trächtigen Uterus an Zahl zunehmen und unregelmäßig und auffällig geformt sind. Sowohl CORNER (1921 a) als auch HEUSER (1927) beschreiben beim Schwein zwei unterschiedliche Gewebsschichten im Endometrium: Eine oberflächliche, locker strukturierte mit den Ausführungsgängen der Drüsen und eine basale, kompakte Zone, in der der Hauptanteil der Drüsen liegt. Beim Menschen wird in der oberflächlichen Zone (Functionalis) die subepithelial gelegene Zona compacta der tieferen, locker gebauten Zona spongiosa gegenübergestellt (BARGMANN, 1977).

Das Stroma der Lamina propria besteht aus sternförmig miteinander verbundenen, weitmaschig gelagerten Zellen mit einem geringen Zelleib und einem deutlichen Kern (CORNER, 1921 a). Gitterfasern liegen nur spärlich zwischen den einzelnen Zellen. Je nach Funktionszustand sind die Interzellularräume mehr oder weniger stark durchsaftet. Neben den Drüsen, den Blutgefäßen, Nerven und Lymphbahnen lassen sich in diesem retikulären Bindegewebe Makrophagen, Plasmazellen und Leukozyten nachweisen.

Das Uterusepithel, dessen Höhe je nach Zyklusphase von isoprismatisch bis hochprismatisch variiert, besteht grundsätzlich aus einem einschichtigen Zellverband (CORNER, 1921 a; SCHAUDER, 1941; BAL und GETTY, 1973), auch wenn andere Autoren, so SCHMALTZ (1921), es als

mehrschichtig angesehen haben. Das Uterusepithel ist von einer Basalmembran unterlagert.

Während des Östrus ist das Uterusepithel hochprismatisch. Die Zellen sind seitlich so eng aneinander gepreßt, daß sie unregelmäßig zu liegen kommen und die Kerne in verschiedenen Höhen angeordnet sind. Nicht alle Zellen erreichen das Oberflächenniveau (CORNER, 1921 a; BAL und GETTY, 1973). BAL und GETTY (1973) sprechen deshalb auch von einem polygonalen oder Übergangsepithel.

Im Verlauf der Proliferationsphase zeigt das Uterusepithel eine beträchtliche Höhenzunahme und bei zahlreichen Mitosen eine deutliche Proliferation. Die größte Höhe soll nach HITZIG (1949) etwa am 7. Tag post ovulationem (p.o.) erreicht sein, nach CORNER (1921 a) jedoch erst am 8. - 10. Tag p.o. Die Höhenzunahme ist gekoppelt mit einer Umwandlung in ein einfaches Zylinderepithel. Die freie Oberfläche der Epithelzellen besitzt jetzt einen gleichmäßigen Mikrovillisaum (DEMPSEY, WISLOCKI, AMOROSO, 1955). BAL und GETTY (1973) erwähnen neben den Mikrovilli noch vereinzelt ins Uteruslumen hineinragende Zilien, die während der Lutеinphase jedoch vollständig verschwinden.

Mit Beginn der Sekretionsphase - dem Zeitpunkt der Implantation - kommt es zu einer Reduzierung auf eine isoprismatische Form. Eine weitere Differenzierung besteht in der Bildung von teils lappigen, teils kolbigen Zytoplasmafortsätzen.
Diese Umwandlung geschieht am 14. - 15. Tag (CORNER, 1921 a; HITZIG, 1949). Wie die Mikrovilli bilden sich auch die Zytoplasmafortsätze zurück.

Die durch zahlreiche Mitosen gekennzeichnete Proliferation der Drüsen beginnt später als beim Oberflächenepithel, näm-

lich erst 3 - 4 Tage p.o. Zu diesem Zeitpunkt hat das Ei den Uterus erreicht.
Bezeichnend für das Ende der Proliferationsphase ist neben den immer noch zahlreichen Mitosen im Oberflächenepithel des Uterus die Schlängelung der Drüsen infolge starker Zellvermehrung und die Erweiterung ihrer Lumina. Die apikale Zelloberfläche weist Mikrovilli und gelegentlich Stereozilien auf. Das Sekret im Drüsenlumen ist granulär oder tropfenförmig und haftet häufig noch an den Mikrovilli (DEMPSEY, WISLOCKI, AMOROSO, 1955).
Die gewundenen, tubulösen Drüsen - seltener sind sie beim Schwein auch tubulo - alveolär (SCHAUDER, 1944) - , die sich in der Tiefe oft aufzweigen und mit spiralig gewundenen Endstücken bis in das Myometrium hineinreichen können (HADEK und GETTY, 1959), setzen sich aus iso- bis hochprismatischen Zellen mit einem vesikulären Kern zusammen. Aufgrund ihrer unterschiedlich dichten Anordnung, die CORNER (1921 a) und HEUSER (1927) veranlaßten, das Endometrium in zwei Schichten zu unterteilen, schreibt HITZIG (1949), daß die weiten Drüsenschläuche der lockeren, oberflächlichen Zone mit hochzylindrischen Epithelien ausgekleidet sind, während in der kompakten, basalen Schicht die Schläuche dichter beieinander liegen, ein engeres Lumen haben und mit isoprismatischem Epithel ausgestattet sind. Die Drüsenzellen sind von einer Basalmembran unterlagert.

Mit dem Aufbau des Corpus luteum und der entsprechend steigenden Progesteronbildung setzt eine starke Sekretion der Drüsen und eine fortschreitende ödematöse Durchtränkung der Propria ein, die zu weiterer Schleimhautverdickung führt. HITZIG (1949) beschreibt neben seröser Sekretion auch das Auftreten von lokalen Blutungen in der Schleimhaut. Diese Phase wird als Lutein- oder Sekretionsphase bezeichnet.

Beim Schwein ist dieses Stadium nach Corner (1921 a) am 14. - 15. Tag p.o. erreicht.

Die Blutgefäße des Stratum vasculosum ziehen durch die Muskularis, verzweigen sich zwischen den beiden Muskelschichten sowie innerhalb derselben und bilden dann ein Netzwerk von großen Gefäßstämmen in der basalen Zone der Lamina propria. Von diesem Netzwerk verlaufen beim Schwein lange, gewundene Gefäße bis an das Oberflächenepithel heran - beim Menschen werden ähnliche Arterien als Spiralarterien beschrieben (BUCHER, 197o; BARGMANN, 1977) - um in einem besonderen Kapillarplexus im subepithelialen Gewebe, direkt unterhalb der Epithelzellen zu enden (CORNER, 1921 a; GOLDSTEIN, 1926; HITZIG, 1949).
Die überaus starke Tunica muscularis des Schweineuterus weist zwei Schichten auf: eine dünne äußere, longitudinal verlaufende und eine kräftige innere, die zirkulär verläuft. Zwischen beiden Muskelschichten liegen große Gefäßstämme des Stratum vasculosum.
Nach SCHAUDER (1944) soll das während und nach der Graviditätät sehr stark entwickelte Stratum vasculosum beim Schwein im Gegensatz zu Pferd und Tapir vorwiegend in der Lamina propria liegen.

2.2. Morphologie der Plazenta

Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht erfolgt beim Schwein über Zotten (Chorion frondosum). Die zipfelartigen Enden atrophieren infolge mangelhafter Gefäßversorgung (Chorion laeve). Die Plazenta des Schweines wird deshalb Semiplazenta diffusa incompleta genannt.

Bei den Zotten handelt es sich um gefäßreiche Strukturen auf der Außenfläche des Allantochorions. Ihre Differenzierung beginnt nach Amnionschluß - das geschieht beim Schwein bereits am 10. Tag der Entwicklung (SCHMALTZ, 1921) - auf stark vaskularisierten, überwiegend transversal angeordneten Wülsten (ZIETZSCHMANN, 1924).
Den Chorionzotten entsprechen in der Uterusschleimhaut korrespondierende, rinnenförmige Vertiefungen, in die sie sich einsenken.
Durch reichliche Zottenbildung und durch Verzweigung in Sekundärzotten von der 4. Trächtigkeitswoche an (HITZIG, 1949) wird eine beträchtliche Vergrößerung der Chorionoberfläche erreicht. Ihr Feinbau sowie ihre Funktion werden bei TÖNDURY (1944) sehr eingehend dargestellt.
Die Zottenbasen mit ihren hochdifferenzierten Trophoblastzellen dienen der Resorption. Darüber hinaus dürften hier nach TÖNDURY (1944) neben der histiotrophen Ernährung auch Exkretion und haemotrophe Ernährung stattfinden.
Die übrigen Anteile der Zotten, die durch das Vorkommen zahlreicher intraepithelialer Kapillaren gekennzeichnet sind, stellen Orte des Gasaustausches dar.
Diese intraepithelialen Kapillaren wurden zuerst von GOLDSTEIN (1926) beschrieben. Mit Hilfe von Gefäßinjektionen konnte er ihr Auftreten von der 7. Trächtigkeitswoche an nachweisen, ein Befund, den HITZIG (1949) bestätigte. Da GOLDSTEIN (1926) annahm, daß an dieser Stel-

le das Chorionepithel überhaupt fehle, schlug er vor, die Schweineplazenta als Plazenta endothelio - epithelialis zu bezeichnen. Die Ergebnisse von TÖNDURY (1944), BJÖRKMAN (1965) sowie SINOWATZ et al. (1978 a) zeigen aber eindeutig, daß das Chorionepithel in jedem Fall erhalten bleibt, auch wenn die Kapillare oft nur von einer dünnen Zytoplasmaschicht bedeckt wird.

Besondere Differenzierungen sind die Areolae oder Chorionblasen, die in unregelmäßiger und rundlicher Form (Rosetten) auftreten können. Sie kommen vom 2. Trächtigkeitsmonat an in großer Zahl (etwa 10.000) auf der Chorionoberfläche vor (STARCK, 1959). Diese, in einer kleinen Einsenkung gelegenen Strukturen, die von einem leicht erhabenen Wall umgeben sind (ABRAMOVICH, 1926), bezeichnet BONNET (19o7) als Chorionfelder. Da diese weißgrauen Verdickungen das charakteristische Aussehen des Chorions prägen, spricht BONNET (19o7) von einer Plazenta areolata des Schweines.
Räumlich korrespondierend zu den Areolae angeordnet, befinden sich in der Uterusmucosa gefäßarme, grubenförmige Vertiefungen mit glatter Umrandung, in welche die vergrößerten und geschlängelten Ausführungsgänge der Uterindrüsen münden (BRAMBEL, 1933).
Die Funktion der Areolae und der Uterindrüsen besteht in der rein histiotrophen Ernährung der Feten (TÖNDURY, 1944; FRIESS et al., 1978). Es können sich regelrechte Chorionblasen ausbilden (STARCK, 1959), in denen das Sekret der Uterindrüsen, die sogenannte Uterinmilch, gespeichert und resorbiert wird. Die Resorption erfolgt in gleicher Weise wie im Darm, wobei die Chorionepithelien jedoch imstande sind, die aufgenommenen Stoffe zu verdauen.
Das hochprismatische Epithel der Areolae zeigt große in das Lumen hineinragende Apices mit einem dichten Mikrovillisaum. Die fetalen, gefensterten Kapillaren unter-

lagern das Epithel direkt, ohne jedoch einzudringen. Nach FRIESS et al. (1978) besteht die Hauptaufgabe des Areolaeepithels in der Resorption, der zeitlichen Speicherung und der Verarbeitung des Inhalts der Areolae. Ein Transport vom Fetus zur Mutter wird ziemlich sicher ausgeschlossen.

Mit fortschreitender Gravidität nimmt einmal die Zottenbildung und deren Vaskularisierung stark zu, zum anderen bildet das Endometrium mit zunehmender Reifung der Plazenta regelmäßige Falten aus, die von einem Strang sehr kräftigen Bindegewebes mit Gefäßen und vereinzelten Drüsenschläuchen unterlagert sind. Chorionzotten und entsprechende Vertiefungen des Endometriums ergeben durch ihre Verzweigungen bei einer reifen Plazenta "das Bild eines Baumes mit beblätterten Zweigen" (HITZIG, 1949).

Das Schwein hat wie die Einhufer (z.B. Pferd, Tapir) und Wiederkäuer eine Plazenta epithelio - chorialis. Zwischen mütterlichem und fetalem Blut bilden Endothel, Stroma und Oberflächenepithel des Uterus und des Chorions eine Barriere, durch die der Stoffaustausch stattfindet. Es liegt bei dieser Art des plazentaren Aufbaus eine direkte Apposition von mütterlichem und fetalem Gewebe vor (TÖNDURY, 1944; HITZIG, 1949; BJÖRKMAN 1965 und 1973).
Wenn auch während der ganzen Dauer der Gravidität alle Gewebsschichten bei der Plazenta des Schweines vollständig erhalten bleiben, erleichtern die besonderen Differenzierungen wie Zotten und Areolae den Stoffaustausch erheblich.

Eine weitere Differenzierung erfahren die Epithelzellen von Uterusmukosa und Trophoblast. DEMPSEY, WISLOCKI und AMOROSO (1955) sowie BJÖRKMAN (1965 und 1973) beschreiben von der 3. Trächtigkeitswoche an die Ausbildung von Mikrovilli an der freien Oberfläche der Epithelzellen. Diese

Mikrovilli, die bei allen epithelio - chorialen Plazenten nachgewiesen wurden, bleiben bis zur geburtsreifen Plazenta erhalten (DEMPSEY, WISLOCKI, AMOROSO, 1955).
Beim Schwein erscheinen sie in äußerst gleichmäßiger Form an der freien Epitheloberfläche sowohl beim Trophoblasten als auch bei der Uterusmukosa. Es können sich dabei mehrere mütterliche Mikrovilli in einer gemeinsamen fetalen Grube befinden (BJÖRKMAN, 1973). Sie dienen der Verankerung und erleichtern durch die Oberflächenvergrößerung den Stoffaustausch zwischen Chorion und Uterusepithel.

Zwischen beiden Epithelien ist im histologischen Präparat zunächst lichtmikroskopisch eine homogene Schicht feststellbar, die fälschlicher Weise als Sekretiosschicht (BONNET, 19o7; GROSSER, 19o9; HEUSER, 1927) bezeichnet wurde. Demgegenüber haben elektronenmikroskopische Untersuchungen von DEMPSEY, WISLOCKI und AMOROSO (1955) sowie BJÖRKMAN (1973) gezeigt, daß der weite Uterusspalt einen Artefakt darstellt und daß von der 3. Woche an tatsächlich eine Verankerung des Chorionepithels am Uterusepithel stattfindet. Der als Sekretschicht angesehene dunkle Saum stellt einen beidseitig ineinandergreifenden Mikrovillisaum des Trophoblasten und des mütterlichen Epithels dar.

In der 4. Trächtigkeitswoche tritt eine besondere Verzahnung von Chorion und Endometrium auf (HITZIG, 1949). Es greifen nämlich Fortsätze der Chorionepithelzellen zwischen die Kuppen der Epithelzellen des Endometriums. Dieser innige Kontakt zwischen beiden Epithelien wurde bereits von ROBINSON (19o4) und WISLOCKI und DEMPSEY (1946) als Verankerung interpretiert.
Mit fortschreitender Tr chtigkeit zeigt das Uterusepithel wenig Veränderungen. Es ist stets einschichtig, iso- bis hochprismatisch und mit hellem, granuliertem Zytoplasma sowie großen, hellen Kernen ausgestattet.

Besonderheiten zeigen die Epithelzellen an den Zotten. An der sogenannten Zottenbasis beschreiben TÖNDURY (1944) und HITZIG (1949) an der freien Zelloberfläche unregelmäßige Vorsprünge und Buchten, die für den innigen Kontakt mit dem Chorionepithel ganz besonders geeignet sind. HITZIG (1949) findet in diesem Bereich außerdem hohe Zytoplasmafortsätze. Diese Fortsätze besitzen jedoch keine scharfen Konturen und scheinen den durch deutliche Schlußleisten markierten Zellgrenzen aufgesetzt zu sein. Sie passen auch nicht in die gegenüberliegenden konvexen Chorionepithelzellen. Der genannte Autor bezeichnet sie als "Bürstensäume", schließt aber auch Artefakte nicht ganz aus, die durch das Auseinanderreißen der Epithelien bei der Fixation entstanden sein könnten.
An den Zottenspitzen und Zottenseitenflächen dagegen ist das Uterusepithel teilweise stark abgeflacht und Zellgrenzen sind nur schwer nachweisbar (TÖNDURY, 1944).

HITZIG (1949) beschreibt eine charakteristische Anordnung der basalen Anteile von der 7. Trächtigkeitswoche an: "Überblickt man mehrere Zotten, so sieht man dicht aneinandergereiht die bauchigen, ausladenden Basisanteile, deren hohe Zellen mit ihren regelmäßig wie aufgereiht nebeneinanderliegenden Kernen schön gleichmäßige Bögen bilden, auf welche die Zotten wie aufgesetzt erscheinen." Er bezeichnet diese Anordnung als "Arkaden".

Das Epithel der Areolae ist ebenfalls einschichtig iso- bis hochprismatisch und läßt zwei verschiedene Zellarten erkennen.
Die dunkleren Zellen tragen einen deutlichen Flimmerbesatz, während die helleren flimmerlos sind und helle Granula enthalten (TÖNDURY, 1944).
HITZIG (1949) dagegen schreibt, daß in der 4. Trächtigkeitswoche die in der Regel isoprismatischen Zellen eine scharfe

Abgrenzung besitzen, und die konvexen Kuppen in dem Bereich der Areolae fehlen. Einen Bürstensaum beschreibt er nicht. Erst in der 15. - 17. Trächtigkeitswoche zeigen die Epithelzellen eine auffallende Differenzierung. Die Zellen werden mit scharfer Abgrenzung gegen die Umgebung hochprismatisch. In ausgebildeten Areolae können drei verschiedene Epithelzellarten unterschieden werden: einmal niedrige, isoprismatische Formen mit hellem, granuliertem Zytoplasma, dann hochprismatische Zellen mit einem dunklen, homogenen Zytoplasma, die durch einen Bürstensaum ausgezeichnet sind und als dritte Form schmale, hohe, tief dunkle Zellen.
Nach HITZIG (1949) soll es sich um verschiedene Funktionsstadien der gleichen sezernierenden Zellart handeln.

Die Uterindrüsen, die von SINOWATZ et al. (1978 b) in verschiedenen Stadien der Trächtigkeit untersucht wurden, besitzen am 30. Tag der Trächtigkeit ein hochprismatisches Epithel mit deutlichem Mikrovillibesatz. Das Drüsenlumen ist eng, die runden bis ovalen Zellkerne liegen im basalen Epitheldrittel. In den Zellapices befinden sich einzelne Sekretgranula. Mit fortschreitender Trächtigkeit nehmen die Anzeichen sekretorischer Tätigkeit wie Ausweitung des Golgi-Feldes, Vermehrung der Sekretgranula und Weite des Drüsenlumens stark zu.

2.3. Implantation

2.3.1. Definition und Zeitpunkt der Implantation

Als Implantation oder Nidation wird das Einnisten der befruchteten Eizelle in die vorbereitete Uterusschleimhaut verstanden.

Die Implantation beginnt, sobald sich die "freie Blastozyste" persistierend im Uterus festgesetzt hat (ENDERS und SCHLAFKE, 1967). Wie MOSSMANN (1937) definiert, nehmen dabei die Embryonalhäute und die Uterusschleimhaut für die physiologischen Austauschprozesse im Sinne einer Apposition oder einer Fusion gegenseitigen Kontakt auf.
Schon vor der ersten Aufnahme der gegenseitigen Beziehungen bilden Keim und Endometrium eine eng verflochtene, aufeinander abgestimmte und unzertrennliche Einheit (STRAUSS, 1959).

Die Implantation stellt nach HAFEZ (1965 und 1972) ein biologisches Kontrollsystem der "doppelten Sicherung" dar, welches unbedingt verlangt, daß die Aktivitäten von Embryo und Uterus "harmonisch synchronisiert" sind. Die Wechselbeziehungen berühren einen ganzen Komplex von Faktoren wie neurogene, hormonelle, physiologische und histochemische Mechanismen, Entwicklungsstadium des Endometriums, Ernährungszustand des Muttertieres u.a.

NOYES und DICKMAN (1960) vermuten, daß der Trophoblast einen begrenzten Vorrat an einem "Implantationsmaterial" besitzt. Ist dieser verbraucht, kann die Implantation nicht mehr erfolgen.
Die Blastozyste einer jeden Spezies orientiert sich im Uterus in einer spezifischen Weise für die Implantation und diese Orientierung korreliert mit der späteren Entwicklung der fetalen Membranen (BLANDAU, 1973).

Schon BONNET (1907) unterscheidet zwischen einer zentralen (Ein- und Paarhufer), exzentrischen (Nager) und interstitiellen Implantation (Primaten). Bei der exzentrischen und der interstitiellen Implantation nistet sich der Keimling in die Gebärmutterwand ein. Bei Schwein, Ein- und Paarhufern bleibt er zentral liegen und wird vom Uterusepithel umgeben. Als Implantation ist bei diesen Spezies daher die Kontaktaufnahme des Keimlings mit dem Endometrium zu verstehen.

HAFEZ (1963) unterteilt den Vorgang der Implantation in drei Phasen: Adhäsion, Penetration und Nidation. Während der Adhäsion wird die Blastozyste unbeweglich und durch die Kontraktionen des Myometriums nicht mehr beeinflußt. Während der Penetration hat sich die Zona pellucida aufgelöst und die Zellen der Blastozyste nehmen erstmals Kontakt mit den Zellen des mütterlichen Gewebes auf. Bei den Vertretern der Semiplazenten - und damit auch beim Schwein - besitzen die Trophoblastzellen der Blastozyste keine spezifische zytolytische Fähigkeit. Hier wird eine mechanisch bedingte Reaktion des Endometriums durch die gewaltige Ausdehnung der extraembryonalen Membranen hervorgerufen (HAFEZ, 1963). Während der Nidation ist die Voraussetzung für den Stoffaustausch durch Diffusion oder Osmose vollzogen.

ENDERS und SCHLAFKE (1967) und BLANDAU (1973) unterteilen das Implantationsgeschehen in Apposition-, Adhäsion- und Invasionsstadium.
Sie verstehen unter Apposition die Entwicklung der dezidualen Reaktion des Endometriums (exzentrische bzw. interstitielle Implantation) oder die Vorbereitung des Endometriums für die Implantation (zentrale Implantation). Mit Adhäsion ist die Orientierung der Blastozyste gemeint. Der Trophoblast heftet sich fest an die Uteruswand und kann in das Endometrium einwandern. Bei den Spezies mit zentraler

Implantation wird in dieser Phase ein genügend inniger Kontakt hergestellt, um die Versorgung zu gewährleisten. Während des Invasionsstadiums, das bei der zentralen Implantation bzw. bei einem epithelio - chorialen Plazentationstypus entfällt, ist der Trophoblast aktiv an der Penetration des Endometriums beteiligt.

In Anlehnung an die Einteilung von ENDERS und SCHLAFKE (1967) gibt LEISER (1975) beim Rind für die Kontaktentwicklung zwischen Trophoblast und Uterusepithel folgende Stadien an: Vorkontaktstadium, Appositions- und Adhäsionsstadium.
Beim Rind kann gegen Ende der Präimplantationsphase ein Stadium abgegrenzt werden, in dem der Trophoblast sein Längenwachstum einerseits eingestellt hat, andererseits aber noch keine Verbindung mit dem Uterusepithel vorhanden ist. LEISER (1975) nennt diese Phase, die am 22. Tag post inseminationem (p.i.) in den Uterushornspitzen auftritt, das Vorkontaktstadium. Der Trophoblast zeigt im Hinblick auf den bevorstehenden Implantationsbeginn Veränderungen, während das Uterusepithel noch keine spezifischen Merkmale aufweist. Im Appositionsstadium verbindet sich der Trophoblast morphologisch derart mit dem Uterusepithel, daß er sich im Laufe der weiteren Entwicklung nicht mehr verschiebt. Dieses Stadium tritt nach LEISER (1975) am 22. Tag p.i. im Mittelbereich zwischen den Hornspitzen und dem Embryo auf.
Im Adhäsionsstadium, welches beim Rind am 22. Tag p.i. im Embryonalbereich vorkommt, ist der Keim fest am Uterusepithel verankert. Zur Verankerung dienen die Mikrovilli, die auch beim Schwein (BJÖRKMAN, 1973) in der 3. Trächtigkeitswoche nachgewiesen wurden.

In der Präplazentationsphase wird die Blastozyste ausschließlich durch die Histiotrophe ernährt. Darunter versteht man die Sekretions- und gegebenenfalls Zerfallsprodukte der

Tunica mucosa. Die Histiotrophe bleibt für die Vertreter der Semiplazenten auch nach der Implantation die wichtigste Ernährungsform. Sie findet ausschließlich im Uterus statt.
Erhält der Fetus auch Metaboliten aus dem Blut der Mutter, so werden diese in ihrer Gesamtheit als Haemotrophe bezeichnet.

2.3.2. Implantation beim Schwein

Die Implantation beim Schwein findet nur in den Hörnern, nicht im Uteruskörper statt. Die durchschnittliche Anzahl der Corpora lutea wird mit 15 - 2o angegeben (HAMMOND, 1921; PERRY, 1954; DZIUK, 1977), die durchschnittliche Wurfgröße beträgt 8 - 12 Ferkel (HAMMOND, 1921; PERRY, 1954; NICKEL, SCHUMMER, SEIFERLE, 1967).

Beim Schwein implantieren sich die Früchte mit ihren Eihüllen in beiden Uterushörnern in annähernd gleichmäßigen Abständen voneinander (CORNER, 1921 b; DHINDSA, DZIUK, NORTON, 1967). Es wurden bei der Sau Kontraktionen des Myometriums während der Präimplantationsphase festgestellt. Nach Untersuchungen von BÖVING (1954 und 1959 a und c) geht beim Kaninchen von den Keimblasen, nachdem diese eine bestimmte Größe (1 - 3 mm) erreicht haben, ein Dehnungsreiz auf das unter Progesteroneinfluß stehende Myometrium aus. Die dadurch ausgelösten Kontraktionen transportieren die Blastozyste. Art und Intensität der Uteruskontraktionen werden hormonell gesteuert (HAFEZ, 1965).

Gleiche Abstände zwischen den Embryonen und eine annähernd gleiche Anzahl von Embryonen in beiden Uterushörnern wird durch die transuterine Wanderung - wie sie u.a. auch von Ein- und Paarhufern, einigen Karnivoren und Insektivoren (HAFEZ, 1963 und 1972) bekannt ist - erreicht (WARWICK, 1927; DZIUKE, POLGE, ROWSON, 1964; DHINDSA, DZIUK, NORTON, 1967). Wie CORNER (1921 b) und WARWICK (1927) nachwiesen, ist die transuterine Wanderung für das Schwein die Regel und wird als Ausgleich für ungleiche Ovulationsraten angesehen. Die Migration geschieht beim Schwein nach PERRY (1954) und PERRY und ROWLANDS (1962) kurz vor der Implantation. Die Wanderung der Embryonen erfolgt nach oben genannten Autoren nach dem 8. Tag und ist spätestens am 11. Tag der Trächtigkeit abgeschlossen.

DHINDSA et al. (1967) zeigten, daß zwischen dem lo. und 12. Tag p.i. Embryonen in beiden Uterushörnern anwesend sein müssen, um die Fortdauer der Trächtigkeit zu erhalten. In diese Zeit fällt die Synthese des Östrogens durch die Blastozyste (ROBERTSON und KING, 1974).

Der Zeitpunkt der Implantation wird für das Schwein in der Literatur unterschiedlich angegeben. Die Untersuchungen von GREEN und WINTERS (1946) ergaben, daß am 9. Tag p.o. eine erhöhte Fragilität sowie eine gewisse "Klebrigkeit" (sticky) der Blastozyste feststellbar waren. GREEN und WINTERS (1946) geben aufgrund ihrer Beobachtungen den 11. Tag der Trächtigkeit als den Zeitpunkt an, an dem sich die Blastozyste des Schweines implantiert hat. Sie bestätigen damit die Angaben früherer Autoren wie BONNET (1907), SCHMALTZ (1921) und ZIETZSCHMANN (1924).
HITZIG (1949) dagegen gibt als Zeitpunkt der Implantation den 14. - 15. Trächtigkeitstag an. Er stützt sich bei seiner Annahme, daß die Implantation der Schweineblastozyste erst zu diesem Zeitpunkt erfolgt, auf das Auftreten der Protoplasma - Protuberanzen der Uterusepithelzelle. Nach KELLY und ECKSTEIN (1969) ist die Anheftung der Blastozyste ein langwieriger und stufenweise fortschreitender Prozeß.

So erfolgt beim Schwein ein erstes Aneinanderlegen des gefalteten Chorions in die entsprechenden Falten der Uterusmukosa um den 11. Tag, ein Zeitpunkt an dem die Wanderung der Embryonen bereits abgeschlossen ist (PERRY und ROWLANDS, 1962). Diese Anheftung ist aber nur oberflächlich und sehr leicht lösbar.
Ebenso deutet CORNER (1921 a) an, daß die Anheftung über einen längeren Zeitraum erfolgt. Am 10. Tag sei das Wachstum der Blastozyste bereits so intensiv, daß die Keimblase nicht mehr ohne mütterliche Ernährung auskommen könne, spätestens am 13. Tag sei ihre Lage fixiert und am 15. Tag be-

stehe bereits ein ausgedehnter Kontakt mit der Mukosa. Die Implantation findet nach ihm vom 10. - 15. Tag der Trächtigkeit statt.

Es wird allgemein beschrieben, daß die Zeitspanne um die Implantation eine der kritischsten Stadien der Trächtigkeit darstellt. Beim Schwein schätzt man den Anteil der pränatalen Mortalität auf ca 3o - 45 % (LASLEY, 1957; HANLEY, 1961; BAZER et al., 1969).
Nach HAMMOND (1921) gehen 3/4 der befruchteten Eier zwischen Ovulation und dem 25. Trächtigkeitstage zugrunde. SCOFIELD et al. (1974) bestätigen, daß der höchste Anteil der Embryonensterblichkeit zwischen dem 9. und dem 13. Tag p.c. zu verzeichnen ist.
In diesen Zeitabschnitt fällt die Differenzierung des Trophoblasten und das erste Stadium der Implantation. NOYES und DICKMAN (1960) vermuten als Grund für die hohe Sterblichkeit funktionelle Defekte kurz vor und nach der Implantation, die sie auf mangelnde Synchronisation zwischen der Passage des Eies durch den Eileiter und dem Entwicklungsstadium von Ei und Endometrium zurückführen.
Nach BAZER et al. (1969) kann auch der Uterus selbst die Wurfgröße begrenzen. Diese Fähigkeit wird als "Uteruskapazität" bezeichnet.

2.2.2. Entwicklungsstadien des Embryos und der Frucht-hüllen

Nach HANCOCK (1961) und DZIUK (1977) findet die erste Zellteilung beim Schwein bereits ca. 20 Stunden p.o. statt. In dieser Zeit der ersten Furchungsteilungen erfolgt die Passage durch die Tube. Die Keime gelangen im 2-, 4- oder seltener im 6-Zell-Stadium in das Cavum uteri.
Im 16-Zell-Stadium, dem Morulastadium, zeichnet sich eine größere Aktivität der späteren Trophoblastzellen ab (HEUSER und STREETER, 1929). Gleichzeitig mit dieser morphologischen Spezialisierung der Trophoblastzellen beginnt die Ausbildung der Blastozystenhöhle. Beim Schwein spricht man von einer Blastozyste bei einer Häufung von ca. 30 Zellen und einer deutlich erkennbaren Blastozystenhöhle. Diese Umwandlung zur Keimblase erfolgt zwischen dem 5. und 7. Tag p.o. (PATTEN, 1927).
Am 6. Tag ist die Blastozyste noch annähernd rund mit einer deutlich ausgebildeten inneren Zellmasse an einem Pol (DZIUK, 1977). Nach HEUSER (1927) findet der Verlust der Zona pellucida am 7. Tag p.o. statt.
Am 7. - 8. Tag der embryonalen Entwicklung lassen sich Entoderm und Ektoderm nachweisen. Beide Keimblätter zusammen bilden die zweiblättrige Keimscheibe.
Beim 8 - 9 Tage alten Schweineembryo erscheint auf der Oberfläche des Ektoderms der Primitivstreifen. Das Mesoderm, das 3. Keimblatt, welches aus invaginierten Ektodermzellen entsteht (LANGMAN, 197o), ist am 9 Tage alten Schweineembryo nachweisbar.
Kurz nach der Bildung des Entoderms ändert die Blastozyste, etwa 7 - 9 Tage alt, ihre Gestalt. Das zunächst kugelige Bläschen wird durch Elongation schlauchförmig (PATTEN, 1927; DZIUK, 1977). Der Embryonalschild bleibt dabei in seiner Größe erhalten, von der Ausdehnung sind lediglich Trophoblast und Entoderm betroffen. Im weiteren Wachstumsverlauf

dehnt sich das Mesoderm über die Grenzen des Embryonalschildes hinaus, es entsteht ein intraembryonales und ein extraembryonales Mesoderm. Das extraembryonale Mesoderm bildet zusammen mit dem Trophoblasten und einem Teil des Entoderms den fetalen Anteil der Plazenta.
Beim 1o - 12 Tage alten Schweineembryo begrenzen parietales und viszerales Mesoderm die neugebildete intraembryonale Zölomhöhle, die beiderseits mit dem extraembryonalen Zölom in Verbindung steht (PATTEN, 1927; LANGMAN, 197o).
Am 13. - 14. Tag entsteht aus dem Ektoderm als Anlage des Nervensystems die Neuralplatte. Nach Einsenkung der Platte zur Rinne entsteht durch Verschmelzung der Rinnenlippen das Neuralrohr. Am 14. Tag der Embryonalentwicklung tritt das erste Somitenpaar auf (PATTEN, 1927). Die Somiten werden vom paraxialen Mesoblast beiderseits des Neuralrohres gebildet.
In der 3. Woche beginnt die Ausbildung der Körperform und die Differenzierung der Organe.
Besondere Verhältnisse zeigen Chorion und Allantois des Schweines. Bereits kurz nach Auftreten des Entoderms wächst die Fruchtblase zu einem langen, spindelförmigen Schlauch aus, der am 12. und 13. Tag bereits 2 - 5 cm lang ist. Am 17. Tag soll nach BONNET (19o7) die Länge 14o cm und mehr betragen. Die Fruchtblasen liegen auf einem Raum von wenigen Zentimetern ziehharmonikaähnlich zusammengefaltet im Uteruslumen.
In der dritten Woche beginnt die Kontaktaufnahme der Allantois mit dem Chorion, die um den 3o. Tag p.c. abgeschlossen ist (MOSSMAN, 1937; HITZIG, 1949). Die Vereinigung erfolgt aber nicht über die gesamte Länge der Fruchtblase hinweg, sondern die beiden peripheren Zipfel des Chorionschlauches werden nicht erreicht, also auch nicht vaskularisiert und atrophieren demzufolge. FLOOD (1973) ist der Ansicht, daß dadurch ein Zusammenwachsen der Fruchtblasen verhindert werden soll.

2.3.4. Hormonelle Voraussetzung der Implantation

Bei den Hormonen, die die Voraussetzung für Implantation und Trächtigkeit schaffen, unterscheiden wir zwischen ovariellen und extraovariellen Hormonen (HAFEZ, 1963). Zu den ovariellen Hormonen gehört das Östrogen, das in den Theka-interna Zellen der Graaf'schen Follikel synthetisiert wird. Es regelt die Bildungs- und Rückbildungsphasen der Genitalschleimhäute und bereitet den Uterus im Zusammenspiel mit Progesteron auf eine Gravidität vor. Der Östrogenspiegel im peripheren Blut erreicht seinen Höhepunkt während der Follikelreifung und wird beim Schwein mit 65 pg/ml angegeben (DZIUK, 1977).

Nach der Ovulation wird vom Corpus luteum Progesteron gebildet. Es schafft zusammen mit dem Östrogen die Voraussetzung für die Implantation des befruchteten Eies und ist für die Erhaltung der Gravidität verantwortlich. Der Progesterongehalt im peripheren Blut steigt mit dem Wachstum des Gelbkörpers kontinuierlich an und erreicht kurz vor der Implantation sein Maximum. Am 14. Tag von Zyklus oder Trächtigkeit gibt DZIUK (1977) eine Konzentration von 2o - 4o ng/ml im Plasma an. Während fortschreitender Trächtigkeit bleibt die Progesteronkonzentration mit 1o - 12 ng/ml konstant bestehen (ROBERTSON und KING, 1974).
Der Höhepunkt des Progesteronspiegels im Blut zum Zeitpunkt der Implantation läßt BINDON (1971) vermuten, daß dieses Hormon für das schnelle Wachstum des Embryos in der Präimplantationsphase verantwortlich ist.
Nach DZIUK (1977) scheint aber die Anzahl der Feten bzw. der Corpora lutea keinen Einfluß auf die Höhe des Progesteronspiegels zu haben.

Beide Hormone unterliegen dem Steuerungsmechanismus von Hypothalamus und Hypophyse. Die Aktivität der Ovarien wird

über einen negativen Rückkopplungsmechanismus durch die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens gesteuert. Dies geschieht in der Art eines Reglerkreises, wobei die im Blut zirkulierenden ovariellen Hormone die Reglergröße darstellen.

Unter den extraovariellen Hormonen versteht man diejenigen Hormone, die während der Trächtigkeit von der Plazenta gebildet werden. In der Plazenta des Menschen wird das HCG (Human-Chorion-Gonadotropin), in der der Stute das Serumgonadotropin PMS (pregnant mare serum) gebildet. Beim Schwein ist ein östrogener Wirkstoff vom 23.-31. Tag der Trächtigkeit im Harn nachweisbar (RICHTER - GÖTZE, 1960).

Die Implantation findet zu dem Zeitpunkt statt, in dem das Corpus luteum in voller Blüte steht und ist auf den Wirkungsmechanismus von Östrogen und Progesteron zurückzuführen.
Während des Zyklus gibt es drei Stadien der Hormonproduktion. Beim Schwein (DZIUK, 1977) und auch beim Schaf (BINDON, 1971) entspricht der Hormongehalt des peripheren Blutes während der ersten 14 - 16 Tage des Zyklus dem der Trächtigkeit.
Im Proöstrus ist der Östrogenspiegel hoch und es wird nahezu kein Progesteron produziert. Im zweiten Stadium ist der Plasmaspiegel beider Hormone niedrig und führt zur Ovulation. Im dritten Stadium, mit dem Wachstum des Corpus luteum, steigt der Progesteronspiegel kontinuierlich an. Die Implantation geschieht am Ende dieses Stadiums (HAFEZ, 1963). Nach FINN und MARTIN (1974) ist die Sekretion der ovariellen Hormone bei der Maus so geartet, daß für die Zeitspanne, in der die Blastozyste für die Implantation bereit ist, eine maximale uterine Sensibilisierung hervorgerufen wird. Fehlt Östrogen zum Zeitpunkt der Implantation, so kommt es zu einer verzögerten Implantation und die Blastozyste verbleibt

in einem Ruhestadium. Dies wurde ebenfalls bei laktierenden Ratten nachgewiesen (HAFEZ, 1963). Bei der Maus bleibt die Einbettung aus, wenn nicht kleinste Östrogenmengen das Endometrium für die Progesteronwirkung sensibilisieren (BLOCH, 1958 und 1959).

Zwischen dem 9. und dem 16. Tag der Trächtigkeit steigt beim Schwein die Konzentration von Östrogen im mütterlichen Blutplasma an (ROBERTSON und KING, 1974). Dies stimmt mit den Ergebnissen von PERRY, HEAP und AMOROSO (1973) überein. Das Östrogen wird vermutlich durch die Blastozyste als Östron-Sulphat produziert und vom Endometrium in freies, aktives Östrogen verwandelt. ROBERTSON und KING (1974) vermuten, daß die Synthese von Östrogen durch die Blastozyste den Prozeß der Implantation unterstützt und gleichzeitig das mütterliche endokrine System informiert, daß eine Konzeption stattgefunden hat.

Nach HAFEZ (1965) gibt es beim Kaninchen eine quantitative Beziehung zwischen der Höhe des Progesteronspiegels einerseits und der Anzahl der Implantationen andererseits.
Auch BINDON (1971) zeigte beim Schaf eine klare Abhängigkeit der Progesteronkonzentration auf die Anzahl und die Lebensfähigkeit der Embryonen. Die Wirkung von steigenden Progesterondosen ließ sich außerdem deutlich an der signifikanten Höhenzunahme der Drüsen- und Uterusepithelzellen erkennen.
SAMMELWITZ et al. (1956) untersuchten beim Schwein und bei der Ratte, ob ein Mangel an Progesteron eine der Ursachen für die hohe Mortalitätsrate zum Zeitpunkt der Implantation sein könnte. Sie stellten fest, daß Progesteron auch in höheren Konzentrationen die Mortalitätsrate nicht herabsetzen konnte. Exogen zugeführtes Progesteron führt während der Frühgravidität beim Schwein - im Gegensatz zu Ratten - zu vollständiger Degeneration der Corpora lutea und damit zum

Abbruch der Trächtigkeit.

Auch ein ingravides Uterushorn wirkt sich beim Schwein infolge des luteolytischen Effektes von Prostaglandin, das gegen Ende des Zyklus vom Endometrium produziert wird, schädigend auf die Erhaltung der Corpora lutea während der Frühgravidität aus(LONGENECKER und DAY, 1973). Sie bestätigen damit die Untersuchungen von DHINDSA et al. (1967), die bewiesen, daß in beiden Uterushörnern zwischen dem 10. und 12. Tag der Trächtigkeit Embryonen anwesend sein müssen, um die Gravidität zu erhalten. MOOR und ROWSON (1966) haben auch beim Schaf gezeigt, daß der luteolytische Effekt eines nicht graviden Uterus durch Transplantation von Embryonen bis spätestens zum 12. Tag des Zyklus verhindert werden kann.

Bei Mensch , Pferd und Katze (HAFEZ, 1965) sowie beim Schaf MOORE, 1975) kann nach einer bestimmten Zeit der Trächtigkeit trotz Ovariektomie die Trächtigkeit fortgesetzt werden. Bei anderen Spezies, z.B. Kaninchen (HAFEZ, 1965) und Schwein (DZIUK, 1977) sind die Ovarien zu jedem Zeitpunkt der Trächtigkeit unentbehrlich, da es sonst innerhalb von wenigen Tagen zu einem totalen Abort kommt. Die Plazenta allein kann den erforderlichen Hormonspiegel nicht aufrecht erhalten. Beim Schwein (SAMMELWITZ et al., 1956) hindert im Gegensatz zum Schaf (MOORE, 1975) exogenes Progesteron die Blastozyste in ihrer Entwicklung und an der Implantation. Wird dagegen Progesteron zusammen mit Östrogen zum Zeitpunkt der Implantation dem Schwein zugeführt, so wirken sich die Hormone günstig auf die Geburtsrate aus (WILDT et al., 1976). Der Zeitpunkt für die Hormongabe fällt mit dem Zeitpunkt der maximalen Produktion des Uterusproteins zusammen (MURRAY et al., 1972). WILDT et al. (1976) nehmen daher an, daß Progesteron zusammen mit Östrogen zum Zeitpunkt der Implantation die Produktion von spezifischen Substanzen unterstützen, die die Lebensfähigkeit der Embryonen günstig beeinflussen.

Nach MURRAY et al. (1972) und KNIGHT et al. (1973) wird beim

Schwein die Sekretion von Uterusproteinen während Zyklus und Trächtigkeit qualitativ und quantitativ wesentlich durch Progesteron beeinflußt.

Hafez (1965) hat nachgewiesen, daß beim Kaninchen durch Progesteron das Enzym Carboanhydrase im Endometrium vermehrt wird. BÖVING (1959 b) vermutet nun, daß das Ansteigen der Carboanhydrase den Austauschmechanismus von Bicarbonat katalysiert. Durch den Abtransport alkalischer Substanzen soll bei Endometrium und Trophoblast die Voraussetzung für eine selektive Anheftung der Blastozyste an das Endometrium gegeben sein.

2.3.5. Histochemische Voraussetzung der Implantation

Vom Blastozystenstadium an bedarf der Keimling spezifischer Eiweiße. Nach der Verschmelzung von Ei und Samenzelle setzen in der Zygote verstärkt Stoffwechselvorgänge ein, die mit der Zellteilung und dem Zellwachstum im Zusammenhang stehen. Zur Zeit der Nidation findet in den Zellen des Embryoblasten und Trophoblasten ein zunehmender Proteinumsatz statt, der sich mit zunehmendem Wachstum der Blastozyste rasch verstärkt (MÜLLER, 1964).
Das Proteingemisch des Uterussekretes setzt sich aus uterusspezifischen und serumspezifischen Eiweißen zusammen. Der überwiegende Teil dieser Proteine zählt zu den Glykoproteinen und ist relativ niedrigmolekular. Die Gebärmutterschleimhaut ist in der Lage, spezifische Uterusproteine zu synthetisieren, kann aber auch bestimmte Serumproteine selektieren.

Der Kaninchenuterus sezerniert um den 6. - 7. Graviditätstag, dem Zeitpunkt der Implantation, das sogenannte "Blastokinin" (DANIEL und KRISHNAN, 1967), bzw. "Uteroglobin" (BEIER, 1968 und 1974). Dieses spezifische Uterusprotein stimuliert die Blastulation und die Expansion der Blastozyste. Sein Anteil beträgt bis zu 5o % des Gesamtproteins im Uterussekret während früher Trächtigkeit. Es wird nur kurze Zeit vor der Implantation, während der Implantation und kurze Zeit nach der Implantation sezerniert (KIRCHNER, 1972). Am 9. Tag der Trächtigkeit, wenn beim Kaninchen die hämotrophe Ernährung beginnt, läßt sich kein Uteroglobin mehr in der Blastozyste nachweisen. Ein Beweis dafür, daß die Trophoblastzellen das Uteroglobin allein aus dem Uterussekret absorbieren (HAMADA und HAFEZ, 197o; BULLOCK und CONNELL, 1973).
Auch beim Schwein ist zwischen dem 10. - 16. Zyklustag eine Vermehrung des Eiweißgehaltes im Uterussekret zu beobachten.

Nach einem maximalen Wert fällt der Proteingehalt rapide wieder ab (MURRAY et al., 1972; SQUIRE et al. 1972).

Untersuchungen von ROBERTS und PARKER (1974) beim Rind ergeben zwar, daß uterusspezifische Proteine um den 11. - 12. Tag der Trächtigkeit vorhanden sind, jedoch in verschwindend kleiner Menge.

Lipide wurden im Endometrium und im Chorion des Schweines von CORNER (1921 a) und BRAMBEL (1933) nachgewiesen. Die Untersuchungen von WISLOCKI und DEMPSEY (1946) bestätigen das Vorkommen von Lipiden im Oberflächenepithel und in den Drüsenepithelzellen des Uterus. Gehäuft treten die Lipide in den basalen Zellanteilen des Uterusepithels auf.

CORNER (1921 a), BRAMBEL (1933) sowie WISLOCKI und DEMPSEY (1946) können Glykogen weder im nichtträchtigen noch im mütterlichen oder fetalen Anteil der Plazenta nachweisen.

Beim Menschen (BARGMANN, 1977) und bei der Ratte (DEMERS et al., 1972) wurden Glykogen und Glykoproteine in den Oberflächen- und Drüsenepithelzellen während Zyklus und Trächtigkeit gefunden. Glykogen soll zum Zeitpunkt der Histiotrophe bei der Ratte ein wichtiges Element in der Ernährung des Embryos darstellen.
Untersuchungen von DEMPSEY et al. (1955) ergaben, daß beim Schwein das Sekret der Uterusdrüsen reich an Glykoproteinen, saurer Phosphatase und Eisen ist. MURRAY et al. (1972) berichten über ein Glykoprotein, das eine natürliche, purpurne Farbe hat und im Uterussekret von Schweinen während des 12. - 16. Zyklustages isoliert wurde. Die Sekretion dieses purpurnen Glykoproteins wird durch Progesteron reguliert (KNIGHT et al., 1973).
CHEN et al. (1973) reinigten und charakterisierten das purpurne Uterusprotein und zeigten, daß es Eisen und saure Phosphatase enthält.

Ein isoliertes Protein aus der Allantoisflüssigkeit von Schweinen, die zwischen dem 3o. und 1oo. Tag trächtig waren, stimmt im wesentlichen mit den chemischen und physikalischen Eigenschaften des uterinen purpurnen Glykoproteins überein. Die weiteren Untersuchungen von CHEN et al. (1975) zeigen, daß die purpurne saure Phosphatase ein Glykoprotein ist. Glykoproteine werden durch die Oberflächen- und Drüsenepithelzellen des Endometriums sezerniert. In diesen Zellen ist das Glykoprotein sowohl während des Zyklus als auch während der Trächtigkeit nachweisbar.
Die Aufgabe des purpurnen Glykoproteins ist noch nicht vollständig geklärt. CHEN und BAZER (1973) und KNIGHT et al. (1974) vermuten, daß es eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Trophoblasten übernimmt. CHEN et al. (1975) stimmen mit den Untersuchungen von WISLOCKI und DEMPSEY (1946) und DEMPSEY et al. (1955) überein, daß saure Phosphatase und Eisen hauptsächlich im Uteruslumen und innerhalb der Areolae lokalisiert sind.

WISLOCKI und DEMPSEY (1946) wiesen in der nichtträchtigen Sau alkalische Phosphatase in den Drüsenepithelzellen und im Drüsenlumen nach. Ein geringer Anteil wurde auch in den Endothelien der Kapillaren festgestellt.
In der trächtigen Sau zeigten die Epithelien von Drüsen und Oberfläche negative Reaktionen. Dagegen enthielt das Stroma einen beträchtlichen Anteil des Enzyms, teils in den Stromazellen, teils interstitiell lokalisiert (WISLOCKI und DEMPSEY, 1946).

LEISER und WILLE (1975 a, b) fanden beim Rind während früher Trächtigkeit (22. - 24. Tag p.i.) sowohl alkalische als auch saure Phosphatase. Im sogenannten Vorkontaktstadium wurde die alkalische Phosphatase am apikalen Zellsaum des Uterusepithels an den Karunkeln sowie in der Zone zwischen den Karunkeln gefunden. Auch während des Appositionsstadiums ließ sich eine kontinuierliche Reaktionslinie zwischen mütterlichem und fe-

talem Gewebe feststellen, die sich während der Adhäsion noch verdichtete. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigten als Lokalisation dieses Enzyms die Zellmembran der Mikrovilli. Während der Apposition wurde die alkalische Phosphatase sowohl in den Mikrovilli des Uterusepithels als auch in den Zellmembranen der Trophoblastzellen nachgewiesen. LEISER und WILLE (1975 b) vermuten, daß dieses Enzym, eine Hydrolase, eine wesentliche Rolle beim Transport von Metaboliten bei der Sekretion der Uterinmilch spielt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen HAFEZ und WHITE (1968) und BOSHIER (1969), die Schafplazenten vom 13. - 35. Tag bzw. vom 14. - 3o. Tag der Trächtigkeit untersuchten. Auch hier ließ sich bereits im Vorkontaktstadium eine enzymatische Aktivität am apikalen Zellsaum der Uterusepithelzellen nachweisen.
Die Anwesenheit der sauren Phosphatase im Oberflächenepithel des Endometriums sowie in der cavumseitigen Hälfte der Drüsenepithelzellen, die im Golgiapparat, den Lysosomen sowie in Sekretgranula nachgewiesen wurde, wird mit Autolysis und Autophagozytose in Verbindung gebracht und soll bei der Sekretion der Uterinmilch von Bedeutung sein (LEISER und WILLE, 1975 a).
Der Nachweis der sauren Phosphatase in den Riesenzellen des Trophoblasten spricht ebenfalls für Sekretionsprozesse und wurde auch beim Schaf (HAFEZ und WHITE, 1968; BOSHIER, 1969) nachgewiesen.
Aber da dieses Enzym während der ganzen Frühgravidität (Vorkontaktstadium, Adhäsion und Apposition) beim Rind nachgewiesen wurde, ist seine Anwesenheit nicht unmittelbar mit dem Prozeß der Implantation in Verbindung zu bringen (LEISER und WILLE, 1975 a).
Mit den Anzeichen zunächst schwacher, dann steigender Sekretionstätigkeit korreliert beim Rind die im späten Vorkontaktstadium des Implantationsgeschehens nachzuweisende

ATPasen-Aktivität. Nach LEISER und WILLE (1975 b) und WILLE und LEISER (1977) dürfte die alkalische Phosphatase vorwiegend für die histiotrophen, sekretionsbedingten Transportvorgänge im Trophoblasten und Uterusepithel bis zu Implantationsbeginn wirksam sein, während anschliessend die ATPase für die feinpartikuläre, haemotrophe Stoffdurchschleusung verantwortlich ist.

Neben diesen Hydrolasen spielen besonders Proteinasen der Blastozyste bei der Implantation von Kaninchen und Katze eine besondere Rolle (DENKER und HAFEZ, 1975; DENKER, 1977). Durch eine Blockade der Proteinasen kann eine Implantation bei diesen Spezies verhindert werden.
BEIER et al. (1972) beschreiben beim Kaninchen uterusspezifische Proteine wie Präalbumin, Postalbumin, α - Makroglobine, β -U-Makroglobulin und β - Glykoprotein. Andere Proteine wie z.B. Transferrin, Albumin und Immunoglobulin IgG sind gegenüber dem Blutserum nur in geringer Konzentration vorhanden (PETRY et al., 1970).
Ein Enzym, das während der Präimplantationsphase besondere Aufmerksamkeit beansprucht, ist die Leucinaminopeptidase (LAP). Das Enzym ist als Peptidase für den intrazellulären Proteinmetabolismus und für die Bereitstellung der Uterussekretproteine von großer Bedeutung. Die LAP - Aktivität steigt während der Präimplantationsphase stark an (BEIER et al., 1972).
Eine mögliche wichtige Rolle soll nach ROSENFELD und JOSHI (1977) eine spezifische Peptidase bei der Implantation spielen, die im Uterussekret von Ratten nachgewiesen wurde. Fehlt diese Peptidase, die u.a. auch für die Lösung der Zona pellucida verantwortlich ist, so kommt es zu einer signifikant niedrigeren Implantationsrate.

2.4. Morphologische Veränderungen des Endometriums während der Implantation

CORNER (1921 a) wies nach, daß sich nach der Befruchtung des Eies das Endometrium auf dem mit der Sekretionsphase eingeschlagenen Wege weiterentwickelt. Der Unterschied zwischen Trächtigkeit und Sekretionsphase ist danach nur noch quantitativ.

Bis zum 7. Tag p.o. hat sich das polygonale Uterusepithel in einen einfachen, hochprismatischen Zellverband umgewandelt (HITZIG, 1949) mit einem "hügeligen Arrangement" auf der Oberfläche (CORNER, 1921 a). Mitosen treten nicht mehr so häufig auf, sind aber in den Drüsen noch zahlreich vorhanden. Der zuletzt erwähnte Autor fand noch eine große Anzahl von eosinophilen Leukozyten im subepithelialen Stroma. Bis zum 8. - 9. Tag hat sich das befruchtete Ei bis zur bilaminaren Blastozyste (PATTEN, 1927; HEUSER und STREETER, 1929) entwickelt, und der trächtige Uterus soll in keiner Weise von einem nichtträchtigen zu unterscheiden sein. In diesen ersten Tagen der Gravidität nimmt der Uterus an Länge und Volumen zu, und das Endometrium erfährt eine Umbildung. Die ursprünglich plumpen Schleimhautwülste werden in filigranartig verzweigte Schleimhautfalten transformiert. Die Zellen des Oberflächenepithels zeigen am 11. Tag der Trächtigkeit nach CORNER (1921 a) und HITZIG (1949) ein niedriges Zylinderepithel, welches teilweise noch isoprismatisch erscheint.

Es kommt jetzt als Vorbereitung der Gebärmutterschleimhaut für die Implantation der Blastozyste zu einer Umstrukturierung des gesamten Epithels. Im Verlauf dieser Transformation bilden sich keulen- und kegelförmige zytoplasmatische Protrusionen an den apikalen Zellgrenzen aus, welche die morphologischen Kriterien einer apokrinen Se-

kretion erfüllen. Diese Protrusionen werden bei CORNER (1921 a) beim nichtträchtigen Uterus beschrieben und beim graviden Uterus für den 14. und 15. Tag der Trächtigkeit kurz erwähnt. Sie sollen dem Trophoblasten die Anheftung an die Uterusmukosa erleichtern und werden auch bei anderen Spezies, so z.B. beim Menschen (BARGMANN, 1977), bei der Ratte (TACHI et al., 197o; NILSSON, 1974 a), bei der Maus (NILSSON, 1974 b) und beim Kaninchen (BEIER, KÜHNEL, PETRY, 1972) gefunden. LEISER (1975) beschreibt dagegen beim Rind zunächst "lumenwärts vorquellende Zytoplasmakuppen" und seine elektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigen dann im sogenannten fortgeschrittenen Adhäsionsstadium der Implantation (22. Tag der Trächtigkeit) "sprossende Mikrovilli" zwischen Trophoblast und Uterusepithel.

Ebenfalls Mikrovilli, die hier "kurz und plump" erscheinen, finden DAVIES und WIMSATT (1966) als erste innige Kontaktaufnahme zwischen Chorionzellen und dem Epithel des Endometriums bei der Schafplazenta um den 2o. und 28. Tag der Trächtigkeit.

Am 18. - 2o. Tag, wenn das Chorion beim Schwein Kontakt mit einem großen Teil der Mukosa aufgenommen hat, werden nach CORNER (1921 a) die Epithelzellen wieder niedriger. Der Autor beobachtet eine "Aufrauhung" der freien Epitheloberfläche. Spätestens zu diesem Zeitpunkt soll nach ihm die Identität der histologischen Prozesse im trächtigen und nichtträchtigen Uterus beendet sein.
Die Uterusmukosa, die sich zum Zeitpunkt der Implantation in der Sekretionsphase befindet, zeigt während der Trächtigkeit mehr quantitative Veränderungen. Das Endometrium wird noch ödematöser und die sekretorische Aktivität der Drüsen weiterhin gesteigert. Sie geben ihr Sekret aus Mucin und Glykoproteinen in das erweiterte Lumen ab (DEMPSEY, WISLOCKI, AMOROSO, 1955).

Die das Endometrium versorgenden Arterien schlängeln sich und bilden beim Schwein direkt unter dem Uterusepithel ein dichtes Kapillarnetz (GOLDSTEIN, 1926; HITZIG, 1949). Eine derartig gleichmäßige Anordnung dieser subepithelialen Kapillaren wurde weder beim Rind (BJÖRKMAN, 1954; LEISER, 1975) noch beim Schaf (WIMSATT, 195o; BOSHIER, 1969) noch beim Pferd (SCHAUDER, 1944) beobachtet.

Eine Umwandlung der Epithelzellen im Sinne eines Syncytiums, wie sie z.B. beim Rind (LEISER, 1975), beim Schaf (DAVIES und WIMSATT, 1966), beim Kaninchen (BEIER, KÜHNEL, PETRY, 1972) und bei Ratten und Mäusen beschrieben ist (ENDERS und SCHLAFKE, 1967, 1967; SCHLAFKE und ENDERS, 1975), findet beim Schwein nicht statt.
Auch Symplasmen sind beim Schwein nicht nachzuweisen.
Es bleibt während der gesamten Trächtigkeit bei einem einschichtigen Oberflächenepithel (HITZIG, 1949; BAL und GETTY, 1973).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methodik

Insgesamt wurden Proben von 42 weiblichen Schweinen untersucht.
Von den 42 Schweinen stellte das Institut für Tierhygiene der Universität München (Prof. Dr. Kalich) 15 geschlechtsreife Jungschweine zur Verfügung. Diesen 15 Jungschweinen wurden je 3 ml PROLAN-ÖL-S der Firma BAYER (Chorion-Gonadotropin-Östradiolbenzoat; 1 ml enthält 2oo I.E. Chorion-Gonadotropin und 1 mg Östradiolbenzoat) intramuskulär injiziert, um die Brunst auszulösen. Die Brunstsymptome traten in der Regel nach 4 bis 6 Tagen auf. Die Schweine wurden während der Brunst gedeckt. Die Tötung der Tiere erfolgte am 11., 12., 13., 14., 16. oder 18. Tag post coitum (p.c.). Das am 21. Tag p.c. getötete Jungschwein erwies sich als nicht trächtig. Zusätzlich wurde noch Material von 22 trächtigen Schlachtsäuen sowie von 5 nichtträchtigen Säuen (siehe Tabelle 1 und 2) zum Vergleich gewonnen.
Sofort nach der Tötung wurden Proben jeweils nahe dem Uteruskörper, in der Mitte und an den Hornspitzen des linken Uterushornes entnommen und in BOUIN'scher Lösung fixiert. Um mögliche Implantationsstellen zu bestimmen, wurde jeweils das rechte Uterushorn in ca.1o cm lange Abschnitte zerlegt, mit Na-Cacodylatpuffer (pH 7,3) gespült. Die Embryonen wurden aufgefangen, fixiert und entsprechende Proben von Implantationsstellen und den dazwischen liegenden Abschnitten entnommen. Um ein Ablösen des Trophoblasten vom Uterusepithel zu verhindern, wurden große Gewebsstücke entnommen und erst nach der Fixierung zurechtgeschnitten. Bei den Säuen, die sich in einem fortgeschritteneren Trächtigkeitsstadium befanden, erfolgte die Entnahme der Uterusproben zusammen mit dem

Allantochorion jeweils über dem Rücken der Feten, etwa in der Mitte der Fruchtblase.
Die Proben wurden 1 1/2 bis 2 Tage in BOUIN fixiert und anschließend in der Alkoholreihe entwässert. Nach Einbettung in Paraplast wurden für die lichtmikroskopische Untersuchung Schnitte von 6 - 8 µm angefertigt und mit Hämalaun - Eosin, Azan und nach Goldner gefärbt.

Für die Anfertigung von Semidünnschnitten wurden 1 - 2 mm große Gewebsstückchen in 4 oder 6%-iger Glutardialdehydlösung 4 - 6 Stunden fixiert, über Nacht in 0,15 mol Na-Cacodylat - Puffer (pH 7,3) gelegt und am nächsten Tag nach 2-stündiger Nachfixierung und Kontrastierung mit 1%-igem Osmiumtetroxyd in der aufsteigenden Acetonreihe (3o%, 5o%, 7o%, 9o%, 1oo%, 1oo%) jeweils 2 x 2o Minuten entwässert.
Nach erfolgter Dehydrierung wurden die Endometriumstreifen in Araldit eingebettet und Semidünnschnitte von 1 bzw. 2 µm mit einem Ultramikrotom nach Fernandez - Moran angefertigt und zur lichtmikroskopischen Untersuchung nach Richardson oder mit 1%-igem Methylblau und 1%-igem Safranin angefärbt.

Tab. 1: Übersicht über die zwischen dem 11. und 21. Graviditätstag untersuchten Jungschweine (bekanntes Deckdatum)

1.	S	7	OM	55/71	11. Tag der Trächtigkeit
2.	S	6	OM	10/39	11. " " "
3.	S	4	OM	10/37	12. " " "
4.	S	5	OM	10/38	12. " " "
5.	S	9	OM	48/34	12. " " "
6.	S	10	OM	48/35	12. " " "
7.	S	11	OM	48/36	12. " " "
8.	S	41	OM	23/23	13. " " "
9.	S	42	OM	23/16	14. " " "
10.	S	43	OM	27/41	14. " " "
11.	S	44	OM	44/8	14. " " "
12.	S	46	OM	33/47	16. " " "
13.	S	47	OM	33/48	16. " " "
14.	S	48	OM	7/26	18. " " "
15.	S	49	OM	56/25	21. " " "

Tab. 2: Übersicht über das an den Schlachthöfen München und Starnberg gewonnene Material. Die Bestimmung des Graviditätsalters erfolgte nach Angaben von ZIETZSCHMANN (1924, Normentafel nach KEIBEL); PATTEN (1927) und HITZIG (1949)

1.	S 26	3.	Woche der Trächtigkeit	(SSL 1,7 cm)
2.	S 24	3.	" " "	(SSL 1,7-1,9 cm)
3.	S 33	4.	" " "	(SSL 2,5 cm)
4.	S 39	4.	" " "	(SSL 2,5 cm)
5.	S 25	4.-5.	" " "	(SSL 2,9-3,5 cm)
6.	S 29	4.-5.	" " "	(SSL 2,9-3,2 cm)
7.	S 36	4.-5.	" " "	(SSL 2,9-3,o cm)
8.	S 37	4.-5.	" " "	(SSL 3,3-3,6 cm)
9.	S 4o	4.-5.	" " "	(SSL 3,2-3,7 cm)
1o.	S 32	5.-6.	" " "	(SSL 4,3-5,o cm)
11.	S 31	5.-6.	" " "	(SSL 5,4-6,2 cm)
12.	S 38	6.	" " "	(SSL 6,o-6,2 cm)
13.	S 1	7.	" " "	(SSL 8,o-9,o cm)
14.	S 5o	9.	" " "	(SSL 1o - 11 cm)
15.	S 35	13.	" " "	(SSL 16,o cm)
16.	S 3	15.	" " "	(SSL 18 - 19 cm)
17.	S 34	15.	" " "	(SSL 18,5 cm)
18.	S 2	fast geburtsreif		(SSL 24 - 25 cm)
19.	S 45	fast geburtsreif		(SSL 24 - 25 cm)
2o.	S 8	geburtsreif		(SSL 26 cm)
21.	S 3o	geburtsreif		(SSL 26 - 28 cm)
22.	S 28	geburtsreif		(SSL 25 - 28 cm)
23.	S 12	nichtträchtig		
24.	S 13	"		
25.	S 14	"		
26.	S 15	"		
27.	S 16	"		

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Befunde während der Implantation

In allen vom 11. bis 18. Tag der Trächtigkeit untersuchten Fällen ist die Lamina epithelialis der Uterusschleimhaut einschichtig hochprismatisch.

Unmittelbar unter dem Epithel liegt ein dichtes Kapillarnetz, das von einer dichten Bindegewebsstruktur (Zona compacta) unterlagert wird.

Daran schließt sich ein locker strukturiertes Bindegewebslager (Zona spongiosa) an, in dem die stark geschlängelten mit einem einschichtigen, hochprismatischen Epithel ausgekleideten Drüsenschläuche liegen.

Das Endometrium liegt dem Myometrium ohne Zwischenschaltung einer Submucosa unmittelbar auf. Das Bindegewebe der Lamina propria besteht aus retikulärem Bindegewebe, zwischen dessen verästelten Zellen Lympho- und Granulozyten liegen.

Zahlreiche Arterien (Spiralarterien) und Kapillaren schlängeln sich bis an die Lamina epithelialis und speisen das subepitheliale Kapillarnetz (Abb. 1).

3.2.1.1. 11. Tag der Trächtigkeit

Dem Epithel liegt abschnittsweise eine dünne Schicht durchsichtigen, z.T. granulierten Materials (Trophoblast) auf, das einzelne langgestreckte, schmale Zellen mit rundlichen bis ovoiden Zellkernen einschließt (Abb. 4).

Erste Einziehungen in der Mukosa deuten auf eine beginnende Faltenbildung und auf die später daraus resultierende Oberflächenvergrößerung hin (Abb. 2).

Die 16 - 18 µm hohen und 6 - 7 µm breiten Uterusepithelzellen enthalten 6 - 8 µm lange und 5 - 7 µm breite ovoide Kerne mit deutlichem Nucleolus. Die Zellgrenzen sind gut erkennbar, jedoch ohne Schlußleisten. Das Zytoplasma erscheint fein granuliert.
Lumenwärts wird das Epithel von einer lichtmikroskopisch bei HE- und Goldner - Färbung dunkler erscheinenden Zone begrenzt.
Die lumenseitigen Zellgrenzen verlaufen meist glatt. Nur in einzelnen Teilabschnitten sind leichte Kuppenbildung und vereinzelt Mikrovilli zu beobachten.

Der Durchmesser der zahlreichen Kapillaren, die 1 - 2,5 µm unter der Basalmembran des Uterusepithels liegen, beträgt ca 5 - 8 µm.

Die geschlängelten Drüsenschläuche in der ödematös aufgelockerten Zona spongiosa sind in der Tiefe des Endometriums noch ohne Lumen. Gegen das Uteruslumen zu enthält das kleine, runde Lumen vereinzelt Sekret. Zellgrenzen und Schlußleisten der Drüsenzellen sind deutlich erkennbar. Die runden Zellkerne liegen basal. Das Zytoplasma erscheint hell und granuliert. Vereinzelt lassen sich kleine Vakuolen feststellen. An der freien Zelloberfläche befinden sich Mikrovilli und vereinzelt Stereozilien.

3.2.1.2. 12. Tag der Trächtigkeit

Wie bereits am 11. Tag der Trächtigkeit liegt dem Uterusepithel abschnittsweise eine dünne Lage granulierten, durchsichtigen Materials (Trophoblast) auf mit einzelnen ovoiden Zellkernen (Abb. 5).

Eine weitere Oberflächenvergrößerung durch Einfaltung der Mukosa ist zu verfolgen (Abb. 3).

Die Uterusepithelzellen sind 2o - 25 µm hoch und erscheinen auffallend schmal (4 - 5 µm). Lumenwärts bilden sich leicht gewölbte Zellkuppen, die besonders deutlich im Bereich der im Uteruslumen liegenden einschichtigen Zellage sind. Der apikale Zellrand weist im Paraplastschnitt keinen dunklen, verdichteten Saum auf, wie er am 11. Tag der Trächtigkeit zu beobachten war.
Das Zytoplasma erscheint granuliert. Einige Zellen sind wesentlich dunkler angefärbt als andere (Stäbchenzellen). Im Paraplastschnitt sind manche Zellen an der Basis heller als im apikalen Bereich. Im Semidünnschnitt zeigt sich, daß die Vakuolen, die vordem in den Drüsenzellen beobachtet wurden, jetzt abschnittsweise auch in den Uterusepithelzellen auftreten. Sie sind von einer sehr feinen Membran umgeben. Die Größe der Vakuolen bzw. Vesikel variiert, ihr Durchmesser beträgt 2 - 5 µm. Die größeren Vesikel enthalten dunkle Granula, sie befinden sich überwiegend an der Basis der Epithelzelle (Abb. 12). Lumenwärts sind kleinste, helle Granula zu beobachten. Die dunkler gefärbten Zellen besitzen diese Granula entweder nicht oder nur sehr vereinzelt. Je heller die Zellen, desto größer die Vakuolen und desto mehr helle Granula enthalten die Zellen juxtanucleär. Der 1o - 12 µm lange und 4 - 5 µm breite Kern liegt basal und enthält viele feine, dunkle Chromatinkörnchen und 1 - 2 Nucleoli.

Da viele Zellen neu gebildet werden und die Kerne sich von der Basalmembran her hochschieben, entsteht an manchen Stellen ein sehr ungeordnetes Bild in der Reihe der Zellkerne. Zellgrenzen und Schlußleisten sind deutlich erkennbar. Vereinzelt schieben sich Lymphozyten durch das Uterusepithel. Das Oberflächenepithel zeigt regional große Unterschiede. Teilweise ist die kuppenförmige, freie Zellgrenze mit einem dunkleren Saum ausgestattet und zeigt keinerlei zytoplasmatische Fortsätze. Auch fehlen hier die Vakuolen und die dunklen Zellen.
In anderen Uterusabschnitten desselben Schweines treten die Vakuolen nur vereinzelt auf. Die freien, mit einem dunklen Saum versehenen Zellgrenzen erscheinen unregelmäßig. Protrusionen sind hier nicht vorhanden.

Die subepithelial gelegenen Kapillaren reichen bis dicht an die Basis der Epithelzellen. Ihr Querschnitt ist rund, seltener oval. Ihr Abstand von der Basalmembran beträgt 1 - 2,5 μm. Zahlreiche Kapillaren unterschiedlicher Größe befinden sich auch in nächster Nähe der Drüsen und unterlagern die Drüsenepithelzellen.

Die geschlängelten Drüsenschläuche sind in der Tiefe noch ohne Lumen. Gegen die Oberfläche weiten sich ihre Lumina und enthalten vereinzelt Sekret. Das Zytoplasma der Drüsenzellen nahe der Mündung ist heller als in den tieferen Abschnitten. Es treten zuweilen Vakuolen auf.
Die runden, basophilen, granulierten Kerne liegen im basalen Drittel der Zelle und enthalten 1 - 2 Nucleoli. Stereozilien und Mikrovilli lassen sich besonders deutlich in den weiten Ausführungsgängen beobachten, kommen aber auch in der Tiefe der Drüsenschläuche vor.

3.2.1.3. 13. Tag der Trächtigkeit

Im Uteruslumen liegen abschnittsweise oberhalb der Epithelzellen langgestreckte schmale Zellen mit ovoiden Zellkernen (Trophoblast).

Die Einfaltung des Endometriums ist stärker als an den vorherigen Tagen.

Die Uterusepithelzelle ist 25 - 27,5 µm hoch, teilweise erreicht sie 3o µm, ihre Breite beträgt 4 - 5 µm. Im Paraplastschnitt erscheint das Zytoplasma körnig strukturiert. Zellgrenzen und Schlußleisten sind deutlich erkennbar. Im Semidünnschnitt sind zahlreiche Vakuolen zu erkennen, die sich gleichmäßig im Zytoplasma verteilen (Abb. 13). Nicht in allen Präparaten aus verschiedenen Uterusabschnitten desselben Schweines lassen sich Vakuolen feststellen.
Die granulierten Kerne besitzen 1 - 2 Nucleoli und liegen meist in der basalen Hälfte der Zelle. Ihre Form variiert in den verschiedenen Uterusabschnitten. Auch liegen sie manchmal in unterschiedlicher Höhe angeordnet und ergeben so ein recht ungeordnetes Bild. Ihre Höhe beträgt 1o - 12 µm, ihre Breite 3 - 4 µm.
Die freie Zelloberfläche wölbt sich leicht vor, vereinzelt sind Protrusionen sichtbar. Stäbchenzellen sind weiterhin vorhanden.

In der Zona compacta treten membranbegrenzte, helle, runde Strukturen auf, die einen Durchmesser von 2 - 4 µm besitzen. Selten beinhalten sie dunkle Granula.
Die subepithelialen Kapillaren reichen wie an den Vortagen bis dicht an die Basis des Oberflächenepithels heran. Das Endothel nähert sich der Epithelzellbasis häufig bis zu einem Abstand von nur noch 1/2 - 1 µm und buchtet diese in der Regel ein.

Die Lumina der geschlängelten Drüsenschläuche beginnen sich auch in der Tiefe des Endometriums zu öffnen. Im Semidünnschnitt lassen sich zwei morphologisch unterschiedliche Drüsenzellen beobachten:

1. Sehr dunkel gefärbte Zellen mit einem noch dunkleren Kern. Das Zytoplasma ist kaum granuliert, ebenso der Kern. Vereinzelt treten Vakuolen auf, meistens basal liegend und immer in der Nähe des Zellkernes. Der ovoide Kern liegt basal und grenzt unmittelbar an die Zellbasis. Er buchtet den Zelleib aus. Stäbchenzellen treten regelmäßig auf. Das kleine, im Querschnitt runde Lumen der aus diesen Zellen bestehenden Drüsen enthält regelmäßig Sekret. Immer findet man sie in der Tiefe der Drüsen. Sie können auch in Gruppen zwischen Zellen der zweiten Zellform stehen (Abb.18).

2. Drüsenzellen mit sehr hellem, schaumigem Zytoplasma. Sie enthalten neben großen Vakuolen und Vesikeln, die in der Regel unterhalb der Zellkerne liegen, auch kleinere, die im gesamten Zytoplasma verteilt sind. In einigen Vesikeln lassen sich dunkle Granula erkennen. Die Kernanschnitte sind zumeist rund, seltener polygonal, basophil und deutlich granuliert. Sie liegen im unteren Drittel der Zelle, zur Zellbasis besteht aber ein deutlicher Abstand. Stäbchenzellen sind äußerst selten. Dieser Zelltyp liegt vorwiegend in den Ausführungsgängen der Drüsenschläuche (Abb. 18). Das Lumen der Drüsenschläuche, die vorwiegend von diesem Zelltyp ausgekleidet werden, ist weit und mit schaumigem Sekret gefüllt.

3.2.1.4. 14. Tag der Trächtigkeit

Am 14. Graviditätstag konnten Keimlinge im ganzen an der Implantationsstelle nachgewiesen werden (Abb. 6). Im Paraplastschnitt erscheint der Trophoblast als zusammenhängende, einschichtige Zellage. Die unterschiedlich großen flachen bis polygonalen Zellen sind fein granuliert, die Zellgrenzen deutlich erkennbar. Die hell gefärbten, granulierten Kerne sind rundlich bis ovoid. Auch 2 - kernige Zellen sind zuweilen zu beobachten. Obwohl sich der Trophoblast vom Epithel gelöst hat, sind deutlich die Stellen zu erkennen, wo er implantiert war. Die Einbuchtungen und Vorwölbungen der Uterusmukosa entsprechen denjenigen des Trophoblasten. Auch den einzelnen Kuppen der Epithelzellen des Uterus liegen korrespondierende Einsenkungen im Trophoblastenepithel gegenüber (Abb. 6).
Im Semidünnschnitt lassen sich abschnittsweise im Uteruslumen auf den Epithelzellen dunkle, runde Granula erkennen (Abb. 14).

Das Uterusepithel zeigt lokal große Unterschiede in der Struktur. Alle Übergänge von einem sehr geordneten, gleichmäßigen Epithel bis zu einem sehr wechselhaften Aufbau sind zu beobachten. Im wesentlichen lassen sich vier verschiedene Epithelabschnitte gegeneinander abgrenzen:
1. Die Epithelzellen sind 25 - 27,5 µm hoch und 3 - 4 µm breit und ergeben mit den großen, ovoiden 8 - 1o µm langen und 3 - 4 µm breiten Zellkernen ein recht einheitliches Bild. Zellgrenzen und Schlußleisten sind deutlich. Das Zytoplasma erscheint leicht granuliert, Vakuolen treten nur selten oder gar nicht auf. Der freie Zellrand ist entweder glatt oder zeigt eine leichte Kuppenbildung (Abb. 16).
2. Im Gegensatz zu der erstgenannten Gruppe sind hier die

Zellen mit kleinen Vakuolen durchsetzt, einige größere liegen an der Zellbasis. Die Kerne erscheinen heller und liegen entweder an der Basis, in der Mitte oder in der apikalen Zellhälfte. Die freien Zelloberflächen zeigen im Semidünnschnitt eine deutliche Kuppenbildung.
3. Abschnittsweise wechseln hell und dunkel gefärbte Epithelzellen miteinander ab. Der große, ovoide Zellkern wird von dieser helleren oder dunkleren Anfärbung jeweils mitbetroffen. In den dunklen Zellen sind Vakuolen seltener. Das Zytoplasma der hellen Zellen ist voll von Vakuolen. Die freie Zelloberfläche der hellen Zellen bildet deutliche kuppenförmige Vorwölbungen. Die Protrusionen ragen stets über die dunkleren Zellen hinaus.
4. Dem Trophoblasten gegenüber (Paraplastschnitt) sind die Epithelzellen bis zu 3o µm hoch und 3 - 4 µm breit. Ihre Protrusionen reichen ca. 3 - 5 µm in das Lumen hinein. Das Zytoplasma erscheint im Paraplast- und Semidünnschnitt inhomogen. Es wird von vielen Vakuolen durchsetzt. An der Zellbasis liegen sehr große Vakuolen und Vesikel (Abb. 14), die teilweise Granula beinhalten. Die großen ovoiden, granulierten Zellkerne liegen vorwiegend im mittleren Drittel der Zelle. Sie sind 8 - 1o µm lang und 3 - 4 µm breit.

Im Bereich der Implantationsstelle läßt das Epithel eine Besonderheit erkennen. An den vorhergehenden Tagen wurde eine Oberflächenvergrößerung erzielt, indem sich die Mukosa einfaltete. Nun beginnen in den Uterusabschnitten, in denen die Keimlinge liegen, die Oberflächenepithelzellen so stark zu wuchern, daß Epithelzellballen entstehen, die im Schnitt die Form eines Pfropfens haben (Abb. 8 u. 9). Die Epithelzellen selbst unterscheiden sich morphologisch in keiner Weise von den übrigen. Lediglich die Protrusionen in diesem Bereich der Implantationsstelle sind noch höher und die Bildung großer Vakuolen und Vesikel an der Zellbasis sehr deutlich.

Die Kapillaren, die in großer Zahl subepithelial liegen, sind 1/2 - 3 µm von der Basis der Epithelzellen entfernt. Die Zellbasis wird teilweise eingebuchtet. Das Lumen der Kapillaren erscheint im Schnitt häufig oval.

In der Zona compacta, die weiterhin sehr zellreich ist, finden sich wieder auffallend viele Vakuolen. Sie kommen vereinzelt auch im Lumen der Kapillaren vor. Die Vakuolen sind rund und von einer basophilen Membran umgeben.
Stellenweise lassen sich in der Zona compacta und in der Zona spongiosa vermehrt Lymphozyten nachweisen. Einige der sonst spindelförmigen Retikulumzellen runden sich ab.

Auch am 14. Tag sind Drüsenschläuche mit dunklen, stark basophilen Zellen und dunklem Kern am häufigsten. Bei den hellen, schaumigen Drüsenzellen fallen besonders die grossen Vakuolen auf, deren Durchmesser 5 - 7 µm betragen kann. Sie liegen an der Zellbasis und beinhalten vereinzelt Granula.

3.2.1.5. 16. Tag der Trächtigkeit

Auch am 16. Tag konnten Keimlinge mit ihren Fruchthüllen an den Implantationsstellen nachgewiesen werden. Am Trophoblasten lassen sich zwei Zellagen feststellen. Die äußere besteht aus isoprismatischen, granulierten Zellen mit chromatinreichen, rundlichen Zellkernen mit Nucleolus. Die innere Lage wird von langgestreckten Zellen mit rundlichen Kernen, die 1 - 2 Nucleoli enthalten, gebildet (Entoderm). Die Kerne sind im Verhältnis zum Zytoplasma außerordentlich groß. Sie buchten den Zelleib in der Regel aus (Abb. 1o). Das Übersichtsbild (Abb. 7) zeigt, daß der Trophoblast den Falten und Einbuchtungen der Mukosa folgt und sich dem Epithel eng anlegt.

Die am 14. Tag beobachteten dunklen, frei im Uteruslumen liegenden Granula sind nicht mehr zu beobachten. Abschnittsweise befindet sich zwischen Trophoblast und Epithel viel Detritus.

Wie Abb. 7 zeigt, schreitet die Oberflächenvergrößerung der Mukosa weiter fort. Die am 14. Trächtigkeitstag beschriebenen Epithelwucherungen sind nicht mehr zu beobachten. Zu diesem Zeitpunkt haben sie sich bereits zu Falten von sehr unterschiedlicher Größe mit einer Breite von 4o - 8o µm und mehr und einer Höhe von 2oo bis 35o µm ausgebildet.

Die lokalen Unterschiede im Epithel verschiedener Uterusabschnitte sind noch deutlicher geworden. Es lassen sich nun drei verschiedene Epithelabschnitte abgrenzen:
1. Die Höhe der Epithelzellen beträgt ca 25 µm, die Breite 5 - 7,5 µm. Die in der Zellmitte liegenden ovoiden dunkel granulierten Kerne sind 12 - 13 µm lang und 5 - 7 µm breit. Sie sind gleichmäßig angeordnet. Die Zell-

grenzen treten deutlich in Erscheinung. Das Zytoplasma erscheint hell und schaumig. Unterhalb der Zellkerne liegen wieder große Vakuolen und Vesikel, die häufig Granula beinhalten, während kleinere Vakuolen über das gesamte übrige Zytoplasma verteilt sind. Neben einzelnen, hellen Protrusionen treten auch Zellen auf, deren freie Zelloberfläche Mikrovilli oder Stereozilien aufweist (Abb. 17).

2. Abschnittsweise treten helle und dunkle Epithelzellen auf. Morphologisch entsprechen sie denen, die für den 14. Trächtigkeitstag beschrieben wurden.

3. Im Bereich der Implantationsstelle sind die Epithelzellen deutlich niedriger und breiter geworden. Ihre Höhe beträgt mit Protrusionen zwischen 25 und 12,5 µm und weniger und ihre Breite 1o - 13 µm. Die Zellgrenzen sind deutlich erkennbar. Im Zytoplasma treten kleinere Vakuolen zahlreich auf, größere liegen in den Protrusionen. In Teilabschnitten kommen sie nur noch vereinzelt vor. Die dunkleren, granulierten, 8 - 1o µm langen und 3 - 5 µm breiten Zellkerne sind in der Regel ovoid, teilweise auch polygonal. Sie liegen in der Zellmitte und ragen teilweise bis in die Protrusionen hinein. Wie Abb. 15 zeigt, wölben sich die Protrusionen pilzartig über die Zelle.

Im Bereich der Implantationsstelle kommt es bei der Probenentnahme und Fixierung außerordentlich leicht zu Artefakten. Zwischen Trophoblast und Uterusepithel liegen häufig abgelöste Zellkuppen. Sie sprechen dafür, daß am 16. Tag die Implantation bereits soweit fortgeschritten ist, daß eine Trennung von Uterusepithel und Trophoblast nur unter partieller Zerstörung möglich ist.
In der Zona compacta und in der Zona spongiosa haben viele der vordem spindelförmigen Retikulumzellen eine runde oder

polygonale Form angenommen. Ihr Zytoplasma erscheint dunkler (Abb. 15) als das der übrigen Retikulumzellen. In Teilabschnitten des Uterus finden sich in der Zona compacta viele basophile Rundzellen.

Die subepithelialen Kapillaren sind weiter geworden. Ihr Querschnitt ist nicht mehr rund, sondern in der Regel länglich oval trotz gleicher Schnittrichtung im Uterusspräparat. Zwischen Zellbasis und Endothel bleibt ein schmaler Spalt Bindegewebe von wenigstens 1/2 - 1 µm erhalten (Abb. 15).

Das Epithel in den Drüsenschläuchen entspricht mit den zwei verschiedenen Zelltypen dem für den 13. Tag beschriebenen Befund.

3.2.1.6. 18. Tag der Trächtigkeit

Es lassen sich am Trophoblasten zwei Zellagen feststellen. Morphologisch entsprechen sie dem Befund vom 16. Tag. Der Trophoblast legt sich, den Falten und Einbuchtungen der Mukosa folgend, dem Epithel eng an. Abschnittsweise befindet sich Detritus im Uteruslumen.

Das Uterusepithel zeigt an den Implantationsstellen und zwischen diesen eine unterschiedliche morphologische Struktur.

1. Zwischen den Implantationsstellen weist das Epithel weiterhin hohe, schmale Zellen auf, die z.T. unregelmäßig geformte Protrusionen, welche weit in das Uteruslumen ragen, z.T. Mikrovilli aufzeigen. An manchen Stellen erscheinen die Protrusionen kollabiert. Die Höhe der Epithelzellen beträgt ca 2o µm, die Breite 5 - 7,5 µm. Das Zytoplasma erscheint durch die vielen kleinen und großen Vakuolen und Vesikel, die in der Regel dunkle Granula enthalten, wabig aufgelockert. Zellgrenzen sind deutlich erkennbar. Die ovoiden, dunkel granulierten Kerne, die 12 - 13 µm lang und 5 - 7 µm breit sind, liegen in der Mitte der Zelle.

2. An den Implantationsstellen ist die Epithelstruktur dem jeweiligen Funktionszustand entsprechend unterschiedlich. Von Zellen mit flacher oder isoprismatischer Form ohne Kuppen, die auffallend wenige kleine Vakuolen enthalten bis zu hochprismatischen, mit Vakuolen gefüllten Zellen und weit in das Lumen ragenden Protrusionen, sind alle Übergangsformen vorhanden. Oft liegen die ovoiden, teilweise auch polygonalen dunkel granulierten Zellkerne innerhalb der meist sehr hell erscheinenden pilzförmig die Zelle überragenden Protrusionen. Die Kerne sind 7,5 bis 1o µm lang und 3 - 7,5 µm breit. Die Epitheloberfläche erscheint sehr unregelmäßig und zerrissen (Abb. 11). Die Höhe vari-

iert von 7,5 bis zu 2o µm (mit Protrusionen), die Breite der Zelle beträgt 1o - 12 µm. Auch die freie Zelloberfläche erscheint sehr variationsreich, die Skala reicht von pilz- und kuppenförmig über höckerig bis zu ganz flachen Zelloberflächen. Abschnittsweise fallen an den Uterusepithelzellen kuppelförmige Protrusionen auf (Abb. 11). Sie sind nicht gleichmäßig, mal breiter, mal schmaler, mal ganz rund, mal mit Eindellungen. Aber zwischen jeder Kuppel und jeder Zelle bleibt ein heller, schmaler Spalt erhalten.
Das Pendant zu diesen Kuppeln ist an den Trophoblastzellen zu beobachten. Die Trophoblastzellen, deren dem Uterusepithel zugekehrte Oberfläche arkadenförmig ausgebuchtet ist, sind in diesem Bereich schmaler, langgestreckter, und der Zellkern ist rund bis ovoid. Die Höhe einer Arkade beträgt 3 - 5 µm, die Breite 5 - 12,5 µm. Kuppeln und Arkaden passen exakt ineinander (Abb. 11). Beide dienen offensichtlich der Verankerung des Trophoblasten.
Die basale Grenze der Epithelzellen ist durch einen dunklen Saum gegen das unterlagernde Bindegewebe abgesetzt (Basalmembran). Die vielen subepithelialen Kapillaren reichen bis dicht an diesen dunklen Saum. Sie liegen dicht nebeneinander und erscheinen im Schnitt in der Regel länglich oval.

In der sehr zellreichen Zona compacta sowie in der ödematösen, locker strukturierten Zona spongiosa kommen wieder in Teilabschnitten auffallend viele basophile Rundzellen vor, die bereits vermehrt am 14. Tag und insbesondere am 16. Tag auftraten. Vakuolen lassen sich in beiden Zonen kaum noch feststellen.

Auch am 18. Tag finden sich noch die zwei Drüsenzelltypen, wie sie bereits für den 13. Tag beschrieben wurden.

3.2.2. Befunde an nichtgraviden Schweinen

Die Uterusepithelzellen der zum Vergleich herangezogenen fünf nichtgraviden Schweine im vergleichbaren Stadium (12. - 16. Zyklustag) sind einschichtig hochprismatisch. Zellgrenzen und Schlußleisten sind deutlich erkennbar. Die großen, ovoiden, chromatinarmen Zellkerne liegen im mittleren oder unteren Drittel der Zelle. Im basophilen Zytoplasma befinden sich feinste, helle Granula über dem gesamten Zelleib verteilt. Zwischen Kern und Zellbasis liegen kleine, helle Vesikel. An der freien Zelloberfläche, die sich leicht über die Zelle vorwölbt, lassen sich Mikrovilli feststellen (Abb. 19).

Einige unterschiedlich große Kapillaren liegen in unmittelbarer Nähe der Epithelzellbasis. Ihre Anordnung ist unregelmäßiger als bei trächtigen Schweinen.
Die Zona compacta erscheint nicht so dicht strukturiert wie bei graviden Schweinen.

Die Drüsenschläuche, die in der locker strukturierten, zellarmen Zona spongiosa liegen, besitzen je nach Funktionszustand des Endometriums kein Lumen oder ein kleines, rundes, mit Sekret gefülltes Lumen.
Die Zellgrenzen der Drüsenzellen sind im Paraplastschnitt (HE - Färbung) nicht sehr deutlich. Das Zytoplasma erscheint hell und granuliert, die runden, chromatinreichen Kerne liegen basal.

3.2.3. Befunde an graviden Schweinen nach der Implantation

Die morphologischen Veränderungen des Uterusepithels bei den länger als 18 Tagen graviden Schweinen sollen nur kurz erwähnt werden, da Unterschiede im Vergleich zum 18. Tag der Trächtigkeit lediglich quantitativer Art sind.
Es kommt zu einer fortlaufenden Oberflächenvergrößerung durch Ausbildung von Zotten und Krypten.
Die Epithelzellen in der 3. Woche der Trächtigkeit sind 1o - 12,5 µm hoch und 5 - 7,5 µm breit. Die hellen Zellkerne besitzen fein verteilte Granula. Ihre Form ist rund bis polygonal. Sie liegen unregelmäßig im Zytoplasma. Zwischen den hellen Zellen mit ihrem schaumig strukturierten Zytoplasma fallen wieder einige dunklere auf (Stäbchenzellen). Abschnittsweise finden sich noch Vakuolen, die Granula enthaltenden Vesikel liegen basal. Protrusionen, Kuppeln und Arkaden bleiben in der 3. und 4. Woche erhalten.

In der 4. Woche - die Verzahnung von Trophoblast und Uterusepithel ist teilweise erhalten geblieben - sind die als Kuppeln beschriebenen konvexen Kuppen der Uterusepithelzellen, zwischen die die seitlichen Zytoplasmafortsätze der Chorionepithelzellen arkadenförmig hineingreifen, besonders deutlich (Abb. 21). Die Epithelzellen sind jetzt isoprismatisch, ihre Höhe beträgt ca 7,5 µm, ihre Breite 7,5 - 1o µm. Der runde, hell granulierte Zellkern liegt in der Mitte der Zelle. Die Zellgrenzen sind deutlich. Das Zytoplasma erscheint leicht granuliert. Es weist keine Vakuolen auf (Abb 21).
Auch das Epithel zwischen den Implantationsstellen wird niedriger. Es ist 7,5 - 12 µm hoch und 5 - 7,5 µm breit.
Die morphologischen Unterschiede zu den Implantationsstellen werden immer geringer. Die rundlichen bis ovoiden Zellkerne liegen im unteren Drittel der Zelle. Das Zytoplasma ist hell granuliert, vereinzelt treten Vakuolen auf. Die vielen Kapillaren reichen auch hier bis an die Basis der

Epithelzelle. Die freie Zelloberfläche ist leicht vorgewölbt. Die kuppelförmigen Protrusionen fehlen.

Das mütterliche Epithel läßt von der 5. Woche an und im weiteren Verlauf bis zum Ende der Trächtigkeit wenig Veränderungen erkennen. Die apikale, konvexe Kuppelbildung gegen das Chorion ist weiterhin in der bereits für den 18. Tag der Trächtigkeit beschriebenen Form vorhanden, jedoch sind die Kuppeln von größerer Regelmäßigkeit. Auch hier läßt sich an geeigneten Stellen die dichte Verzahnung der Epitheloberflächen nachweisen (Abb. 21).

Gegen Ende der Trächtigkeit werden die anfangs isoprismatischen Uterusepithelzellen - im Gegensatz zu den nun hochprismatischen Trophoblastzellen - noch flacher. Sie sind jetzt dunkel granuliert, ohne Vakuolen und mit einem kleinen, runden und chromatinarmen Zellkern ausgestattet (Abb 22).
Auch das Endometrium wird gegen Ende der Trächtigkeit auffallend schmal, insbesondere die Zona spongiosa.

Während der gesamten Trächtigkeit reichen die Kapillaren bis dicht an die Basis der Epithelzellen. Sie durchbrechen niemals die Basalmembran, wie dieses im Chorionepithel ab der 7. Woche der Trächtigkeit der Fall ist.

Die Lumina der Drüsenschläuche werden mit fortschreitender Trächtigkeit auch in der Tiefe des Endometriums weiter und sind in der Regel mit Sekret gefüllt. Das Zytoplasma der bei fortgeschrittener Trächtigkeit isoprismatischen Drüsenzellen erscheint hell und schaumig. Die dunkel granulierten Zellkerne liegen basal. Ihre Form ist rund bis polygonal.

4. Diskussion

Bereits CORNER (1921 a) sowie KELLY und ECKSTEIN (1969) äußerten die Ansicht, daß die Anheftung der Blastozyste ein relativ langwieriger, stufenweise fortschreitender Prozeß ist, der eine Zeitspanne von mehreren Tagen beansprucht.
Dies kann den Befunden der eigenen Untersuchungen nach bestätigt werden. Das Anlegen der Chorionfalten an die entsprechenden Falten der Uterusmukosa beginnt beim Schwein am 11. Tag der Trächtigkeit. Der Kontakt ist zunächst nur oberflächlich. Trophoblast und Uterusepithel sind sehr leicht voneinander lösbar. Vom 12.- 16. Tag finden morphologische Umgestaltungsprozesse des Uterusepithels statt, die für die Implantation charakteristisch sind und auf eine Anheftung des Keimlings schließen lassen.

Am 11. Tag der Trächtigkeit - beim Embryo hat die Elongation bereits stattgefunden (7. - 9. Tag der Embryonalentwicklung) und parietales und viszerales Mesoderm begrenzen die neugebildete intraembryonale Zölomhöhle (1o.- 12. Tag der Embryonalentwicklung) - sind die Veränderungen des Endometriums noch geringgradig. Das Epithel ist gleichmäßig angeordnet, die freie Zelloberfläche erscheint leicht verdickt, sonst aber wenig auffällig.

Am 12. Tag der Trächtigkeit hat die Höhe der Uterusepithelzelle zugenommen und jede Zelle bildet lumenwärts eine gewölbte Zellkuppe, die besonders deutlich im Bereich der im Uteruslumen liegenden einschichtigen Zellage (Trophoblast) ist. Auch weist die Epitheloberfläche keinen dunklen Saum mehr auf. Erste zytoplasmatische Protrusionen sind zu beobachten. Von den gerundeten Zellkuppen ragen kleinste, unregelmäßige Fortsätze ins Uteruslumen. Flim-

merzellen, wie auch CORNER (1921 a) sowie DEMPSEY et al. (1955) betonen, sind während der Frühgravidität im Oberflächenepithel des Schweineuterus nicht vorhanden. Stereozilien sollen nach CORNER (1921 a) nur in den Ausführungsgängen der Uterindrüsen sowie in den Drüsenendstükken vorkommen. BAL und GETTY (1973) finden jedoch während des Östrus im polygonalen Uterusepithel vereinzelt Flimmerzellen, die in der Lutein- bzw. Sekretionsphase wieder verschwinden.
Auch befindet sich während des Östrus auf der Epithelzelle ein gleichmäßig angeordneter Mikrovillisaum (DEMPSEY et al., 1955; BAL und GETTY, 1973), der sich während der Sekretionsphase gleichfalls zurückbildet. Ein neuer Mikrovillisaum wird dann erst etwa während der 3. Trächtigkeitswoche gebildet und zwar sowohl an der freien Oberfläche der Trophoblastzellen als auch der Uterusmukosa. Dieser beidseitig ineinandergreifende Mikrovillisaum dient einmal der Verzahnung beider Epithelien und andererseits erleichtert der innige Kontakt zwischen Trophoblast und Endometrium den Stoffaustausch, die Diffusion und die enzymatische Aktivität (BJÖRKMAN, 1973).

Am 12. Tag der Trächtigkeit treten Vakuolen und Granula enthaltende Vesikel in den Drüsen- und Uterusepithelzellen auf. Sie befinden sich hauptsächlich in den basal gelegenen Abschnitten zwischen Kern und Basalmembran. Vakuolen und Vesikel lassen sich bis zum 18. Tag nachweisen. Am häufigsten treten sie zwischen dem 13. und 14. Tag auf. Die Größe der Vakuolen variiert. In Teilabschnitten mit wahrscheinlich besonders intensiver Sekretion und Vorbereitung auf die Implantation sind sie besonders groß. BUCHER (1970) beschreibt beim Menschen in den Drüsenzellen basal gelegene "helle Blasen, in denen sich Glykogen nachweisen läßt". Auch nach BARGMANN (1977) belädt sich das Zytoplasma der Drüsenzellen mit Glykogen, das zu-

nächst in den basalen Zellabschnitten auftritt. Auf dem Höhepunkt der Sekretionsphase - das Endometrium befindet sich zum Zeitpunkt der Implantation auch beim Schwein auf dem Höhepunkt der Sekretionsphase (CORNER, 1921 a) - lassen sich beim Menschen im gesamten Zytoplasma der Drüsenzellen und der Uterusepithelzellen Glykogen und Glykoproteine auch in den Zellapices nachweisen. Feinste Granula und Vakuolen im Zelleib dürften Sekret und Sekretvorstufen darstellen bzw. enthalten (BARGMANN, 1977).

Im Schweineuterus konnten weder CORNER (1921 a), BRAMBEL (1933) noch WISLOCKI und DEMPSEY (1946) Glykogen nachweisen. Nach neueren Untersuchungen lassen sich jedoch reichlich Glykoproteine finden (DEMPSEY et al., 1955) und zwar sowohl während des Zyklus vom 12 - 16. Tag (MURRAY et al., 1972) als auch während der Trächtigkeit (CHEN et al.,1973 und 1975). Die Untersuchungen von CHEN et. al. (1975) zeigen, daß Glykoproteine durch die Oberflächen- und Drüsenepithelzellen des Endometriums sezerniert werden. Die Aufgabe des purpurnen Glykoproteins des Schweines ist noch nicht vollständig geklärt. Wie CHEN et al. (1973) und KNIGHT et al. (1974) vermuten, soll es eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Trophoblasten übernehmen, ähnlich der Aufgabe des "Blastokinin" bzw. "Uteroglobin". Lipide an der Zellbasis der Uterusepithelzelle werden beim Schwein von WISLOCKI und DEMPSEY (1946) beschrieben.

Am 16. Tag der Trächtigkeit finden sich die Vakuolen und Vesikel weniger häufig über das gesamte Zytoplasma verteilt. Auffällig sind sie an diesem Tag in den pilzförmigen Protrusionen. Der Anteil der Vakuolen und Vesikel nimmt bis zum 18. Tag der Trächtigkeit im Bereich der Implantationsstellen deutlich ab. Bemerkenswert ist, daß das Zytoplasma des Uterusepithels an den Stellen, an denen sich der Trophoblast - wie aus den Schnittbildern des

16. und 18. Tages hervorgeht - an das Endometrium anheftet, bereits schon am 16. Tag keine größeren Vakuolen und kaum noch helle Granula und Vesikel enthält. Das Zytoplasma erscheint lediglich etwas körnig strukturiert.

Bei den basal gelegenen großen Vakuolen könnte es sich auch um Artefakte oder zytolytische Prozesse handeln und bei den als Granula angesprochen Strukturen könnte es sich um Zelldetritus handeln. Es läßt sich nämlich, wie bei den kleinen Vakuolen, lichtmikroskopisch eine Membran nicht sicher feststellen. Doch bereits GOLDSTEIN (1926) erwähnt beim Schwein reichlich vakuolisierte Zellen im Uterusepithel. Er fand Vesikel, die dunkle Granula enthielten und interpretierte sie als Ausdruck einer innersekretorischen Funktion.
PARR und PARR (1974) fanden bei ihrer morphologischen Untersuchung von Rattenuteri ebenfalls Vakuolen und Vesikel im Zytoplasma der Uterusepithelzellen. Die Vesikel befanden sich zumeist im apikalen Zytoplasma und wiesen in der Regel einen durchsichtigen Inhalt auf. Vakuolen und Vesikel erschienen so regelmäßig, daß die Autoren Artefakte ausschlossen. Sie kamen zu dem Schluß, daß es sich hier nicht um Projektionen handelt, die in einen apokrinen Sekretionsprozeß eingeschlossen sind, sondern vermuteten, daß diese apikalen Vakuolen und Vesikel bei der Endozytose eine Rolle spielen könnten. Interessanterweise verschwanden auch diese Vakuolen zu einem späteren Zeitpunkt der Trächtigkeit wieder.
Ähnliche Vakuolen beim Schwein könnten mit der Eiweißproduktion im Zusammenhang stehen.

Das Epithel unterlagernde Kapillaren sind bereits am 11. Tag dicht unter der Basalmembran zu beobachten. Ihre subepitheliale Anordnung wird im weiteren Verlauf der Trächtigkeit so gleichmäßig, daß sie im Schnittbild an eine

Perlenkette erinnern. Am 12. Trächtigkeitstag legen sie sich den Epithelzellen eng an, es bleibt nur ein schmaler Streifen Bindegewebe zwischen Epithel und Endothel erhalten. Das Lumen, das anfangs meist rund war, erscheint bis zum 18. Tag in der Regel länglich oval im histologischen Schnittbild. Am 14. Tag beträgt der Abstand zwischen Kapillare und Epithel teilweise nur noch 1/2 - 1 µm, wobei die Basalmembran lumenwärts eingebuchtet wird. Niemals durchbricht das Endothel der Kapillaren die Basalmembran. Intraepitheliale Kapillaren, wie sie für das Chorion des Schweines beschrieben werden (GOLDSTEIN, 1926; BRAMBEL, 1933; TÖNDURY, 1944), konnten in keinem der eigenen untersuchten Fälle festgestellt werden. Von KELLY und ECKSTEIN (1969) werden neben den intraepithelialen Kapillaren im Chorion auch ähnliche Kapillarkomplexe im Uterusepithel beschrieben. Aber weder zum Zeitpunkt der Implantation noch in späteren Trächtigkeitsstadien konnten derartige Kapillaren bei den vorliegenden Untersuchungen aufgefunden werden.

Am 13. Tag haben die Zellen des Uterusepithels an Höhe zugenommen, sie sind teilweise bis 3o µm hoch. Die freie Zelloberfläche wölbt sich leicht vor. Protrusionen sind zu diesem Zeitpunkt noch selten und wenn, dann nur undeutlich zu erkennen.
Eine Besonderheit des 13. Tages sind morphologische Veränderungen im Drüsenepithel. Es sind von diesem Tag an deutlich zwei morphologisch unterschiedliche Drüsenzellen vorhanden. Zum einen stark basophile Zellen mit einem acidophilen Kern. Das Zytoplasma dieser Zellen erscheint relativ homogen. Im Semidünnschnitt und mit Methylblau färbt es sich sehr dunkel an. Diese Zellen kleiden Drüsen mit kleinem Lumen aus, welches nur selten Sekret enthält. Auch Vakuolen sind äußerst selten. Dagegen besitzen die Zellen des zweiten Typs ein sehr helles,

schaumig strukturiertes Zytoplasma mit großen Vakuolen, die in der Regel basal zwischen Kern und Basalmembran liegen. Viele kleinere Vesikel sind im geamten übrigen Zytoplasma verteilt. Das Lumen dieser Drüsen ist größer und mit schaumigem Sekret angefüllt.
Einen ähnlichen Befund erhoben DAVIES und WIMSATT (1966) im Schafuterus. Sie fanden am 2o. bzw. 3o. Trächtigkeitstag ebenfalls zwei Drüsentypen. Der erste Typ wird von einem einschichtigen oder teilweise auch polygonalen, hochprismatischen Epithel eingefaßt. Der zweite Typ, den die Autoren hauptsächlich in enger Beziehung zu den Areolae, die auch in der Schafplazenta vorkommen, gefunden haben, hat, wie auch beim Schwein, ein recht weites Lumen, welches sehr viel tropfenförmiges Sekret enthält. Ähnliches Sekret wurde auch im Uteruslumen nachgewiesen. Das Zytoplasma dieses Drüsentyps enthält Vakuolen und Proteinpartikel.
Auch beim Menschen (SCHRÖDER, 193o) werden von der 3. Graviditätswoche an zwei Drüsentypen im Uterus unterschieden. Die Drüsenzellen des einen Sekretionstyps enthalten "reichlich Aufhellungen" und das Lumen ist mit "schleimgefärbten Schaumstrukturen" gefüllt. "Die Zellkontur ist bläschenförmig und unregelmäßig vorgewölbt. In etwa 1/3 der Fälle treten die Aufhellungen nicht so deutlich zutage. Hier wird die lumenwärts gelegene Kontur etwas unregelmäßig". Diese Beschreibung deckt sich im wesentlichen mit dem in den vorliegenden Untersuchungen aufgezeigten Befund.
Bei der Modifizierung der Drüsen handelt es sich wahrscheinlich um unterschiedliche Sekretionsstadien der Drüsenzellen. In der Sekretionsphase nimmt die Schlängelung und Ausweitung der Drüsenschläuche zu. In den Vesikeln, die gehäuft in basalen Zellabschnitten auftreten, konnte von BARGMANN (1977) beim Menschen und DEMERS et al. (1972) bei der Ratte Glykogen und Glykoproteine nachgewiesen werden. DEMPSEY et al. (1955) und CHEN et al. (1973 und 1975) wiesen beim

Schwein ausschließlich Glykoproteine nach. Dem Sekret der Drüsenzellen, das reichlich in das Lumen abgeschieden wird, werden noch reichlich abgestoßene apikale Zellabschnitte hinzugefügt. Die Masse der Ausscheidungsprodukte besteht aus Sekretkügelchen und -vesikeln, welche vielfach granuläre und tropfenförmige Glykoproteinteilchen umschließen (DEMPSEY et al., 1955; BARGMANN, 1977).

Am 14. Tag der Trächtigkeit sind alle Übergänge von einem sehr geordneten, gleichmäßigen Epithel bis zu einem äusserst wechselhaften Aufbau zu beobachten. Es lassen sich jetzt im wesentlichen vier verschiedene Epithelabschnitte gegeneinander abgrenzen.
Einmal sitzen die schmalen, schlanken Epithelzellen der Basalmembran gleichmäßig auf und ergeben mit den großen, ovoiden Zellkernen ein einheitliches Bild. In anderen Uterusabschnitten sind die Epithelzellen von Vakuolen durchsetzt, die Kerne liegen sehr unregelmäßig und eine deutliche Kuppenbildung läßt sich verfolgen. In weiteren Uterusabschnitten desselben Schweines wechseln helle und dunkle Epithelzellen miteinander ab. Der Kern wird von dieser helleren oder dunkleren Anfärbung jeweils mitbetroffen. Bei den hellen Zellen ist das Zytoplasma von Vakuolen und Vesikeln durchsetzt.
Insbesondere im Bereich des Trophoblasten - am 14. Tag konnte erstmalig der Keimling an der Implantationsstelle nachgewiesen werden - zeigen die dem Uteruslumen zugekehrten Zellbegrenzungen teils über der Epithelzelle vorgewölbte Bögen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 5 μm, teils aber auch unregelmäßig geformte, in das Lumen ragende zytoplasmatische Protrusionen.
Diese Protrusionen wurden auch von CORNER (1921 a) und HITZIG (1949) als Protoplasma - Protuberanzen beschrieben.
Sie kommen auch bei anderen Spezies, z. B. dem Menschen,

der Ratte und dem Rind vor. Sie sollen die Anheftung des Embryos an das Endometrium erleichtern. Oben genannte Autoren geben den 14. bis 15. Tag der Trächtigkeit bzw. des Zyklus für die Ausbildung der zytoplasmatischen Fortsätze an. Diese Angaben haben sich bei vorliegenden Untersuchungen bestätigen lassen, wenn auch erste Ansätze von Fortsatzbildung bereits am 12. Tag zu beobachten sind. Eindeutig können sie jedoch erst vom 14. Trächtigkeitstag an nachgewiesen werden.

Jedoch geht aus CORNER'S Befund (1921 a) nicht eindeutig hervor, ob es sich bei den von ihm beschriebenen Protuberanzen um die gleiche Art von zytoplasmatischen Fortsätzen handelt, wie sie in vorliegender Untersuchung bereits vom 12. Tag der Trächtigkeit an gebildet wurden. Er beschreibt zwar "seltsam ausgefranste" Protoplasmafortsätze, wie sie auch während des Zyklus auftreten, seine dazugehörigen Abbildungen entsprechen aber eher den Befunden, die in dieser Arbeit erst am 16. und 18. Tag der Trächtigkeit gefunden wurden.

Auch LEISER (1975) beschreibt beim Rind während der Frühgravidität (22. Tag der Trächtigkeit) verschiedene Abschnitte im Uterusepithel. So weisen die Uterusepithelzellen in den Hornspitzen (der Trophoblast ist hier nur angelagert) keine nennenswerten Unterschiede im Vergleich zur Luteinphase auf. Durch den Trophoblastkontakt erfährt das Oberflächenepithel beim Rind wesentlich tiefer greifende Veränderungen als beim Schwein. Es treten vorwiegend im basalen Teil des Epithels helle, unregelmäßig geformte mehrkernige Zellen auf inmitten der dunklen, hochprismatischen Uterusepithelzellen. Diese Uterusriesenzellen werden im vorgerückten Stadium der Trächtigkeit zahlreicher und verlagern sich zur Epitheloberfläche. Lumenwärts besitzen sie vorquellende, helle Zytoplasmakuppen. Im Bereich des Embryos weist das umgewandelte Uterusepithel an den Karunkeln am 22. Tag keine dunklen Zellen mehr auf, und es

ist deshalb bedeutend niedriger geworden. Beim Schwein werden zwar keine Uterusriesenzellen gebildet, aber die Uterusepithelzellen zeigen im Bereich des Trophoblasten ebenfalls eine deutliche Reaktion. So werden lumenwärts Zytoplasmafortsätze gebildet, die in den verschiedensten Formen auftreten können. Am 16. und 18. Tag der Trächtigkeit erscheinen sie dann vorwiegend kuppel- bzw. pilzförmig über der Epithelzelle. Auch das Auftreten von hellen und dunklen Epithelzellen, wobei die Kuppen der hellen Zellen jeweils die dunklen Zellen überragen, wurden bei den vorliegenden Untersuchungen gefunden.

BJÖRKMAN (1954) beschreibt beim Rind Uterusabschnitte mit starker Proliferation, in denen helle und dunkle Zellen einander ablösen. Er beobachtet am Oberflächenepithel der Krypten und Karunkeln Ähnliches: Als Haupttyp dunkle Zellen und dazwischen helle Zellen mit leer erscheinendem Zytoplasma sowie Zwischenformen. Weiterhin erwähnt BJÖRKMAN (1954), daß die Zellen infolge zahlreicher Mitosen oft sehr gedrängt beieinanderliegen. Er interpretiert sie als Abschnitte mit starker Proliferation. FUCHS (1959) untersuchte die hellen Zellen in der menschlichen Uterusschleimhaut und kommt zu dem Schluß, daß es sich hier um früheste Stadien einer beginnenden Mitose handelt. Helle Zellen finden sich besonders häufig in Epithelien, die einen größeren Zellverschleiß zeigen und infolgedessen auch viele Mitosen aufweisen, so u.a. im Urogenitalsystem.
Die Abschnitte im Epithel des 14. Trächtigkeitstages, in denen der apikale Zellrand glatt ist und weder Kuppen, Vorwölbungen noch Protrusionen zeigt, kommen vorwiegend zwischen den Implantationsstellen vor.
Im Bereich der Implantationsstelle läßt das Epithel beim Schwein eine Besonderheit erkennen. Hier beginnen die Oberflächenepithelzellen so stark zu wuchern, daß sie

pfropfenförmige Zellhaufen bilden. Am 13. Tag war noch keine Andeutung dieser Pfropfen feststellbar. An diesen Stellen stülpt sich die Basalmembran mit den Epithelzellen in das Uteruslumen vor und bildet Falten, in denen keine Bindegewebszellen, Lympho- oder Granulozyten zu finden sind.
Die Epithelzellen dieser Pfropfen sitzen wie die übrigen Epithelzellen gleichmäßig der Basalmembran auf. Die Protrusionen der sehr schmalen Zellen sind etwas höher und deutlicher und enthalten große Vakuolen, sonst unterscheiden sie sich jedoch morphologisch in keiner Weise von den übrigen Epithelzellen.
Die Pfropfen erleichtern offensichtlich die Anheftung des Trophoblasten an das mütterliche Endometrium und die vielen Vakuolen und Vesikel sind für die Stoffwechselvorgänge zwischen Muttertier und Embryo von Bedeutung.
Charakteristisch für den 14. Tag ist, daß gleichzeitig mit dem Auftreten der Pfropfen der Embryo (bzw. Trophoblast) im histologischen Schnittbild angetroffen wurde. Die Trophoblastzellen sind so eingebuchtet, daß sie wie eine Patrize auf die Matrize der Pfropfen des Uterusepithels passen. Die Verbindung zwischen maternen und fetalen Epithelzellen ist jedoch noch so oberflächlich, daß durch Fixation, Dehydrierung und Einbettung die Anheftungsstellen gelöst werden.
Eine Verbindung zwischen Trophoblastzellen und mütterlichen Uterusepithelzellen hat am 14. Tag der Trächtigkeit ganz offensichtlich stattgefunden.

Am 16. Tag der Trächtigkeit fehlen die am 14. Tag so auffälligen Epithelballen. Die in unmittelbarer Nachbarschaft des sich implantierenden Embryos gegenüber den Trophoblastzellen zu beobachtenden Pfropfen haben sich in kurzer Zeitspanne bereits zu regelrechten Zotten von sehr unterschiedlicher Größe ausgebildet. Sie weisen einen Durchmesser von

4o - 8o µm und mehr und eine Länge von 2oo - 35o µm und mehr auf. Weiterhin liegt in Abschnitten der Proliferation innerhalb des Uteruslumens außerordentlich viel Zelldetritus.
Dies spricht dafür, daß am 16. Tag der Implantationsvorgang bereits soweit fortgeschritten ist, daß eine Trennung von Uterusepithel- und Trophoblastzellen nur noch unter partieller Zerstörung möglich ist.
DAVIES und WIMSATT (1966) vermuten beim Schaf, daß während früher Trächtigkeitsstadien die Verbindung beider Epithelien eine engere sein muß als zu einem späteren Zeitpunkt, so daß eine Loslösung nur unter Zerstörung der Epitheloberfläche vonstatten geht.
Neben den Epithelpfropfen fehlen auch die kleinen schwarzen Körnchen, die am 14. Tag in Teilabschnitten oberhalb der Uterusepithelzellen im Uteruslumen zu beobachten waren.

Wie am 14. Tag lassen sich ebenfalls am 16. Tag der Trächtigkeit verschieden strukturierte Epithelabschnitte feststellen. Die regionalen Unterschiede sind sogar noch deutlicher geworden. Es lassen sich im wesentlichen drei Abschnitte abgrenzen: An den Abschnitten, die zwischen den Implantationsstellen liegen, sind die Zellen hochprismatisch und Zellen sowie Zellkerne gleichmäßig angeordnet. Das Zytoplasma enthält Vakuolen unterschiedlicher Größe, wobei die größeren wieder basal liegen. An der lumenseitigen Zelloberfläche treten neben Zellen mit schmalen, hellen Protrusionen auch solche mit Mikrovilli auf.
Daneben kommen, wie bereits für den 14. Trächtigkeitstag beschrieben, Abschnitte verstärkter Proliferation mit hellen und dunklen Epithelzellen vor.
Im Bereich der Implantation verlieren die Uterusepithelzellen an Höhe, werden jedoch breiter. Mit Protrusionen sind die Zellen nun zwischen 25 und 12,5 µm und weniger hoch und 1o - 13 µm breit.

HITZIG (1949) gibt für das Schwein an, daß die größte Höhe der Uterusepithelzellen etwa am 7. Tag p.o. erreicht werden soll, während CORNER (1921 a) den 8 - 1o. Tag annimmt. Diese Höhenzunahme ist nach ihm mit einer Umwandlung in ein einfaches, hochprismatisches Zylinderepithel gekoppelt. Die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, daß die Uterusepithelzellen während der Implantation bis zum 14. Trächtigkeitstag an Höhe zunehmen und vom 16. Tag an isoprismatisch werden.
An den Implantationsstellen wird die Abflachung deutlich sichtbar. Durch die Anheftung der Trophoblastzellen zeigt die Epitheloberfläche des Uterus teilweise ein zerklüftetes Bild. Es wechseln hohe und niedrige Zellen, Zellen mit und ohne Protrusionen, Zellen mit Zacken sowie andere mit runden Ausbuchtungen einander ab. Abschnittsweise nehmen die gut ausgebildeten Protrusionen eine meist kuppelförmige Gestalt an und ihre Höhe variiert von 1 - 5 µm. Die Bildung dieser Protrusionen ließ sich vom 12. Tag an verfolgen, jetzt, am 16. Tag, imponieren sie als pilz- oder kuppelförmige Gebilde. Die Zellkerne liegen teilweise in den Protrusionen.
Die Anzahl der Vakuolen und Vesikel verringert sich im Bereich der Implantation, während sie an den Stellen zwischen den Implantationsstellen weiterhin gehäuft auftreten.

Die Epithelzellen des Trophoblasten müssen sich nach oben beschriebenem Bild schon fest implantiert haben, so daß sie sich nur noch durch Zerstörung der Epitheloberfläche, insbesondere der Uterusepitheloberfläche lösen ließen.
Die schräg, bzw. flach liegenden Zellkerne sowie die niedrigen und breiten Uterusepithelzellen zeigen an, daß eine Anheftung durch die Trophoblastzellen stattgefunden haben muß. Das abschnittsweise verminderte Auftreten der Vakuolen und Vesikel könnte andeuten, daß bereits am 16. Tag der Trächtigkeit die histiotrophe durch eine haemotrophe Ernährung ergänzt wird.

Am 18. Tag der Trächtigkeit zeigt das Uterusepithel je nach Funktion ein unterschiedliches Bild. Es finden sich jetzt zwei verschieden strukturierte Abschnitte.
Dort, wo keine Implantation stattgefunden hat, sind die Epithelzellen weiterhin ca. 2o µm hoch und 5 - 7,5 µm breit. Sie sind mit unregelmäßig geformten Protrusionen ausgestattet. Die Form der Protrusionen sowie die Höhe der Zellen variiert. Die Protoplasmaprotrusionen sind rund, eckig oder kegelförmig und die Oberfläche erhält dadurch sowohl starke Vorwölbungen als auch tiefe Einkerbungen, die wohl durch Abschnürungen der Zytoplasmavorwölbungen entstanden sind. Das Zytoplasma erscheint durch die vielen kleinen und großen Vesikel, die in der Regel dunkle Granula enthalten, aufgelockert.
An den Implantationsstellen dagegen ist das Epithel flacher, teilweise isoprismatisch. Die freie Zelloberfläche scheint teilweise wie abgerissen. Zellen mit pilz- und kuppelförmigen oder unregelmäßig geformten Protrusionen treten neben Zellen mit glatter Oberfläche auf. Die jetzt nur noch selten ovoiden, sondern zumeist runden oder polygonalen Zellkerne liegen in der Regel im basalen Drittel der Zelle, dicht oberhalb der Basalmembran.
Weiterhin fällt auch am 18. Tag auf, daß an der Implantationsstelle weniger Vakuolen im Zytoplasma der Zellen feststellbar sind. Helle Granula und Vesikel sind ebenfalls seltener geworden.
Neben der zerklüfteten Oberfläche sind intakte Stellen zu beobachten. Hier fallen bereits am 16. Trächtigkeitstag an den Uterusepithelzellen bogenförmige, ins Uteruslumen ragende Vorwölbungen auf. Ihre Form ist ungleichmäßig: mal schmaler, mal breiter, mal ganz rund, mal mit Einkerbungen. Regelmäßig aber bleibt zwischen jeder bogenförmigen Protrusion ein deutlicher Spaltraum erhalten. Das Pendant zu diesen Kuppeln findet sich an den Trophoblastzellen. Ihre dem Uterusepithel zugekehrte Oberfläche ist

arkadenförmig ausgebuchtet. Kuppel und Arkade passen genau ineinander. Ganz offensichtlich dienen sie der Verankerung des Trophoblasten. Sie wurden von ROBINSON (1904) und HITZIG (1949) beim Schwein in einem späteren Trächtigkeitsstadium beobachtet und als Verankerung interpretiert. WISLOCKI und DEMPSEY (1946) erhoben am 18. Trächtigkeitstag folgenden Befund: "Die kubischen Chorionzellen senden zytoplasmatische Prozesse aus, welche in die vorgewölbte Uterusepithelzellen hineingreifen. So erscheint die äußere Oberfläche der zuerst genannten Zellen konkav, während letztere eine konvexe Oberfläche aufweisen."
Auch BJÖRKMAN (1954) ist nach Untersuchungen am Rind der Meinung, daß die zytoplasmatischen Protrusionen eine charakteristische Erscheinung in der Verbindung zwischen Trophoblast und Uterusepithel darstellen.

Die sogenannten Deziduazellen, die oft als zweikernige Riesenzellen in der Propria der Zona functionalis bei Primaten und Nagern als Antwort auf den Implantationsvorgang gebildet werden, kommen beim Schwein nicht vor. Wohl aber läßt sich bereits vom 14. Trächtigkeitstag an eine Vergrößerung der Bindegewebszellen verfolgen. Vermutlich stapeln auch sie, wie von BARGMANN (1977) beim Menschen beschrieben, Glykogen und Lipide und runden sich demzufolge stark ab. Es könnte sich hier um eine einfachere Form von dezidualer Reaktion handeln, ähnlich wie sie beim Pferd (SCHAUDER, 1944) beschrieben wurde.

Die vorliegenden Befunde zeigen deutlich, daß das Uterusepithel während der Implantation erheblichen strukturellen Umwandlungen unterworfen ist.
Am 11., 12. und 13. Tag der Trächtigkeit sind erst andeutungsweise morphologische Veränderungen zu finden. Dies deutet darauf hin, daß es sich an diesen Tagen noch um

die erste Kontaktaufnahme zwischen mütterlichem und embryonalem Epithel handeln muß: um die sogenannte Präimplantationsphase.
Vom 14. Trächtigkeitstag an jedoch sind die Veränderungen so augenscheinlich, daß sich zu diesem Zeitpunkt der Trophoblast offensichtlich schon an das Uterusepithel angeheftet hatte, bzw. daß mütterliches Epithel und Trophoblast am 14. Trächtigkeitstag bereits eine innige Verbindung aufgenommen haben. Dafür sprechen einmal die Pfropfen des Endometriums sowie die Bildung entsprechender Falten bzw. Einbuchtungen beider Epithelien.
Interessanterweise endet die Höhenzunahme des Epithels gerade am 14. Tag der Trächtigkeit. Am 16. und 18. Tag nimmt es in allen Abschnitten, insbesondere jedoch an den Implantationsstellen an Höhe ab. Hier fällt auf, daß durch den Loslösungsprozeß des Trophoblasten die freie Zelloberfläche der Epithelien stark in Mitleidenschaft gezogen wurde. Am 14. Tag, an dem zum ersten Mal eine Art Verankerung des Trophoblasten mit dem Uterusepithel auftritt, handelte es sich noch um eine sehr lose Verbindung beider Epithelien, da das mütterliche Epithel weder an Höhe verloren hat, noch an irgendeiner Stelle beschädigt ist.

Bereits am 16. Tag ist eine Loslösung ohne Zerstörung der apikalen Plasmamembran nicht mehr möglich. Für eine feste Implantation zwischen dem 14. und 16. Trächtigkeitstag spricht weiterhin die jetzt beginnende Abnahme der Höhe der bisher hochprismatischen Epithelzellen. Auch die zunächst noch ovoiden Kerne liegen durch die offensichtlich vom Trophoblasten ausgeübte Anlagerung unregelmäßig. Noch eine weitere Besonderheit bringt der 16. Tag: Die Ausbildung der Bögen des Uterusepithels sowie die genau dazu passenden Arkaden der Trophoblastzellen.
Beide Oberflächenformen sprechen eindeutig für eine feste Verzahnung, die bereits am 16. und am 18. Tag der Träch-

tigkeit besteht.
Spätestens zu diesem Zeitpunkt hat eine so feste Implantation stattgefunden, daß eine Lösung nur noch über partielle Zerstörung beider Epithelien vonstatten geht.

Die Untersuchungsergebnisse späterer Trächtigkeitsstadien (3. - 16. Trächtigkeitswoche) haben die Befunde von TÖNDURY (1944), HITZIG (1949) und BJÖRKMAN (1973) bestätigt.

Auch die Befunde der nichtgraviden Schweine zeigten geringe Veränderungen gegenüber den Ergebnissen von CORNER (1921 a).

5. Zusammenfassung

Von 42 weiblichen Schweinen der deutschen veredelten Landrasse wurden Gewebsproben aus dem Uterus von den Implantationsstellen (sofern feststellbar) und dazwischen liegenden Abschnitten entnommen und die Veränderungen in Trophoblast und Endometrium untersucht. Bei 15 Schweinen war das Deckdatum genau bekannt. Sie wurden am 11., 12., 13., 14., 16. oder 18. Tag post coitum getötet. Außerdem wurden von nichtgraviden sowie von 3 - 16 Wochen trächtigen Schlachtschweinen, deren Graviditätsalter anhand der SSL der Embryonen bzw. Feten bestimmt wurden, entsprechende Proben untersucht.

Das einschichtige, hochprismatische Uterusepithel des Schweines zeigt während der Implantation charakteristische morphologische Veränderungen. Am 11. Graviditätstag sind die freien Zelloberflächen noch von einer flachen Membran begrenzt. Vom 12. Tag an beginnt sich die Zelloberfläche kuppenförmig vorzuwölben und die Epithelzellen nehmen bis zum 14. Tag an Höhe zu. Gleichzeitig ist eine tiefgreifende Einfaltung der Uterusschleimhaut zu beobachten, der sich der Trophoblast des Embryos anlegt. Vom 13. Tag an treten in den Drüsen helle und dunkle Drüsenepithelzellen auf. Am 14. Tag bilden die stark wuchernden Zellen des Oberflächenepithels pfropfenartige Zellballen, die in das Lumen ragen. Die Epithelzellen zeigen vor allem im Bereich der Implantationsstellen hohe Protrusionen, die im Schnitt pilzförmig erscheinen. Diesen Vorwölbungen legen sich die Zellen des Trophoblasten eng an, so daß ähnlich einer Matrize und Patrize in dem Epithel Kuppen und im Trophoblasten entsprechende arkadenförmige Eindellungen entstehen. Nach dem 14. Tag verschwinden die pfropfenartigen Zellballen und das Uterusoberflächenepithel wird isoprismatisch. Die Verbindung

mit dem Trophoblasten ist nun so fest, daß eine Trennung beider Epithelien teilweise eine Zerreißung des Gewebes zur Folge hat.
Die Art der Verbindung (Arkaden und Kuppen) bleibt während der gesamten Gravidität bestehen.
Bei den nichtträchtigen Schweinen zeigen die dunklen, hochprismatischen Uterusepithelzellen an den entsprechenden Zyklustagen (12. - 16.) leichte Kuppen mit Mikrovillisaum.
Bei den 3 - 16 Wochen trächtigen Schweinen fällt neben der Verbindung der Uterusepithelzelle mit dem Trophoblasten durch Kuppen und Arkaden eine weitere feste Verankerung durch die Ausbildung von Zotten und Krypten auf.
Mit fortschreitender Gravidität werden die Uterusepithelzellen - im Gegensatz zu den nun hochprismatischen Trophoblastzellen - im Bereich der Implantationsstellen isoprismatisch und gegen Ende der Gravidität noch flacher.
Auch das Endometrium, insbesondere die Zona spongiosa, wird mit zunehmender Trächtigkeit immer schmaler.

5.1. Summary

Trophoblast-endometrium interrelationships were studied using uterine samples of tissue from the implantation sites (if determinable) and interstitial zones of 42 sows of "deutsche veredelte Landrasse".
The date of mating of 15 pigs was exactly defined. They were killed on the 11th, 12th, 13th, 14th, 16th, or 18th day p.c. Additionally corresponding samples of non-pregnant as well as pigs, which were already 3 - 16 weeks pregnant, were examined, after having determined their stage of pregnancy by means of the embryonic resp. crown-rump length.
Characteristical morphology changes occur during implantation in the one-layered columnal uterine epithelium.
On the 11th day of pregnancy the free surface of the cells still appears to be limited by a flat membrane.
From the 12th day on the free surface of the cells builds protrusions, and up to the 14th day the epithelium cells gain on height. Simultaneously a deep surface folding of the mucosa is observed, and an adjacency of the trophoblast.
On the 13th day there are light and dark epithelium cells in the glands.
On the 14th day the rapidly growing uterine epithelial cells form plug-like cell agglomerations, which project into the lumen of the uterus. High protrusions, appearing mushroom-like in the microscopic section, are found especially in the epithelium cells of implantation sites. These protrusions are in close apposition to the trophoblast, thus resulting in a formation similar to a matrix and a counter-die, i.e. domes formed in the epithelium and corresponding arcade-like impressions in the trophoblast.
After the 14th day the plug-like cell agglomerations disappear, and the uterine luminal epithelium becomes iso-

prismatic. At this time the junction with the trophoblast is so strong, that an artificial disjunction would partly distroy both of them.
The kind of junction (arcades and domes) is maintained during the whole period of pregnancy.
In non-pregnant pigs the dark, columnal cells of the uterine epithelium show on the according days of cycle (12. - 16.) only low protrusions with microvillis.
In addition to the junction of the uterine epithelial cells with the trophoblast by means of the mentioned arcades and domes, the pigs - being pregnant 3 - 16 weeks - show a further form of junction: the development of villi and crypts.
In opposition to the now columnal trophoblast cells the uterine epithelial cells of the implantation sites become isoprismatic in the course of the continuing pregnancy, and even lower at the end of it.
The endometrium, too, especially the "zona spongiosa" is reduced in the course of pregnancy.

6. Literaturverzeichnis

ABRAMOVICH, Ch. E.: The morphology and distribution of the rosettes in the fetal placenta of the pig
Anat. Rec. 33, 69 - 72 (1926)

BAL, S.H. und GETTY, R.: Changes in the histomorphology of the domestic pig with advancing age
J. Geront. 28, 160 - 172 (1973)

BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

BAZER, F.W., CLAWSON, A.J., ROBINSON, O.W. und ULBERG, L.C.: Uterine capacity in gilts
J. Reprod. Fert. 18, 121 - 124 (1969)

BEIER, H.M.: Uteroglobin: A hormone - sensitive endometrial protein involved in blastocyst development
Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 160, 289 - 291 (1968)

BEIER, H.M.: Oviducal and uterine fluids
J. Reprod. Fert. 37, 221 - 237 (1974)

BEIER, H.M., KÜHNEL, W. und PETRY, G.: Morphologische und biochemische Befunde am pseudograviden Kaninchenendometrium nach gonadotroper Stimulierung
Anat. Anz. Suppl. 130, 445 - 457 (1972)

BINDON, B.M.: Role of progesterone in implantation in the sheep
J. Reprod. Fert. 24, 146 (1971)

BJÖRKMAN, N.: Morphological and histochemical studies on the bovine placenta
Acta anat. Suppl. 22, 22-2, 1 - 91 (1954)

BJÖRKMAN, N.: On the fine structure of the porcine placental barrier
Acta anat. 62, 334 - 342 (1965)

BJÖRKMAN, N.: Fine structure of the fetal - maternal area of exchange in the epitheliochorial and endotheliochorial types of placentation
Acta anat. Suppl. 86, 1, 1 - 22 (1973)

BLANDAU, R.J.: Implantation
Acta endocrinol. 166, 69 - 92 (1973)

BLOCH, S.: Experimentelle Untersuchungen über die hormonalen Grundlagen der Implantation des Säugerkeimes
Exper. 14, 447 - 448 (1958)

BLOCH, S.: Weitere Untersuchungen über die hormonalen Grundlagen der Nidation
Gynaecol. 148, 157 - 174 (1959)

BÖVING, B.G.: Blastocyst - uterine relationships
Sympos. Quant. Biol. 19, 9 - 28 (1954)

BÖVING, B.G.: The biology of trophoblast
Ann. N. Y. Acad. Sci. 8o, 21 - 43 (1959 a)

BÖVING, B.G.: Recent progress in the endocrinology of reproduction
C.W. Lloyd, N.Y. Academic Press (1959 b)

BÖVING, B.G.: Implantation
Ann. N.Y. Acad. Sci. 75, 7oo - 725 (1959 c)

BONNET, R.: Entwicklungsgeschichte
Verlag Paul Parey, Berlin (19o7)

BOSHIER, D.P.: A histological and histochemical examination and early placentome formation in sheep
J. Reprod. Fert. 19, 51 - 61 (1969)

BRAMBEL, C.E.: Allantochorionic differentiations of the pig studied morphologically and histochemically
Amer. J. Anat. 52, 397 - 459 (1933)

BUCHER, O.: Cytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen
Medizinischer Verlag Hans Huber, Berlin, Stuttgart, Wien, 1970

BULLOCK D.W. und CONNELL, K.M.: Occurrence and molekular weight of rabbit uterine "Blastokinin"
Biol. Reprod. 9, 125 - 132 (1973)

CHEN, T.T. und BAZER, F.W.: Effect of antiserum to porcine fraction IV uterine protein on the conceptus
J. Anim. Sci. 37, 3o4 (Abstr.) (1973)

CHEN, T.T., BAZER, F.W., CETORELLI, J.J., POLLARD, W.E. und ROBERTS, R.M.: Purification and properties of a progesterone - induced basic glycoprotein from the uterine fluids of pigs J. Biol. Chem. 248, 856o - 8566 (1973)

CHEN, T.T., BAZER, F.W., GEBHARDT, B.M. und ROBERTS, R.M.: Uterine secretion in mammals: Synthesis and placental transport of a purple acid phosphatase in pigs Biol. Reprod. 13, 3o4 - 313 (1975)

CORNER, G.W.: Cyclic changes in the ovarians and uterus of the sow, and their relation to the mechanism of implantation Contrib. Embryol. 64, 119 - 146 (1921 a)

CORNER, G.W.: Internal migration of the ovum Johns Hopkins Hospital Bulletin 32, 78 - 83 (1921 b)

DANIEL, J.C. und KRISHNAN , R.S.: "Blastokinin": Inducer and regulator of blastocyst development in the rabbit uterus Science 158, 49o - 493 (1967)

DAVIES, J. und WIMSATT, W.A.: Observation on the fine structure of the sheep placenta Acta anat. 65, 182 - 223 (1966)

DEMERS, L.M., YOSHINAGA, K. und GREEP, R.O.: Uterine Glykogen metabolism of the rat in early pregnancy Biol. Reprod. 7, 297 - 3o4 (1972)

DEMPSEY, E.W., WISLOCKI, G.B. und AMOROSO, E.C.: Electron microscopy of the pig's placenta, with especial reference to the cell membranes of the endometrium and chorion
Amer. J. Anat. 96, 65 - 1o2 (1955)

DENKER, H.W.: Implantation
The role of proteinases and blockage of implantation by proteinase inhibitors
Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1977)

DENKER, H.W. und HAFEZ, E.S.E.: Proteases and implantation in the rabbit: Role of trophoblast vs. uterine secretion
Cytobiol. 11, 1o1 - 1o9 (1975)

DHINDSA, D.S., DZIUK, P.J. und NORTON, H.W.: Time of trans-uterine migration and distribution of embryos in the pig
Anat. Rc. 159, 325 - 33o, (1967)

DZIUK, P.J.: Reproduction in pigs
in: Reproduction in domestic animals
COLE, H.H. und CUPPS, P.S., Academic Press, N.Y., London (1977)

DZIUK, P.J., POLGE, C. und ROWSON, L.E.: Intra - uterine migration and mixing of embryos in swine following egg transfer
J. Animal Sci. 23, 37 - 42 (1964)

ENDERS, A.C. und SCHLAFKE, S.: Cytological aspects of trophoblast - uterine interaction in early implantation
Am. J. Anat. 125, 1 - 3o (1967)

FINN, C.A. und MARTIN, L.: The control of implantation
J. Reprod. Fert. 39, 195 - 2o6 (1974)

FLOOD, P.J.: Endometrial differentiation in the pregnant sow and the necrotic tips of the allantochorion
J. Reprod. Fert. 32, 539 - 543 (1973)

FRIESS, A.E., SINOWATZ,F., TRÄUTNER, W. und SKOLEK-WINNISCH, R.: Die Ultrastruktur der Areolae in der Schweineplazenta während der Trächtigkeit
12. Kongr. d. Europ. Vereinig. d. Vet.-Anat. in Saint - Vincent v. 5. - 8. Sept. 1978

FUCHS, M.: Über die hellen Zellen im Epithel der menschlichen Uterusschleimhaut
Acta anat. 39, 244 - 259 (1959)

GOLDSTEIN, S.R.: A note on the vascular relations and areolae in the placenta of the pig
Anat. Rec. 34, 25 - 35 (1926)

GREEN, W.W. und WINTERS, L.M.: Cleavage and attachment stages of the pig
J. Morphol. 78, 3o5 - 311 (1946)

GROSSER, O.: Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihäute und der Plazenta
W. Braunmüller, Wien - Leipzig, (19o9)

HADEK, R. und GETTY, R.: The changing morphology in the uterus of growing pig
Am. J. Vet. Res. 2o, 573 - 577 (1959)

HAFEZ, E.S.E.: Physiological mechanisms of implantation
Cornell Vet. 53,
349 - 368 (1963)

HAFEZ, E.S.E.: Quantitative aspects of implantation, embryonic survival and fetal development
Intern. J. Fert. 1o,3; 235 - 251 (1965)

HAFEZ, E.S.E.: Differentiation of mammalian blastocysts in Biology of Mammalian Fertilization and Implantation
Ch.C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, (1972)

HAFEZ, E.S.E. und WHITE, I.G.: Endometrial and embryonic enzyme activities in relation to implantation in the ewe
J. Reprod. Fert. 16, 59 - 67 (1968)

HAMANA, K. und HAFEZ, E.S.E.: Disc elektrophoretic patterns of uteroglobin and serumproteins in rabbit blastocoelic fluid
J. Reprod. Fert. 21, 555 - 558 (197o)

HAMMOND, J. Further observations on the factors controlling fertility and foetal atrophy
J. Agric. Sci. 11, 337 - 366 (1921)

HANCOCK, J.L.: Fertilization in the pig
J. Reprod. Fert. 2, 3o7 331 (1961)

HANLEY, S.: Prenatal mortality in farm animals
J. Reprod. Fert. 2, 182 - 194 (1961)

HEUSER, C.H.: A study of implantation of the ovum of the pig from the stage of the bilaminar blastocyst to the completion of the fetal membranes
Contrib. Embryol. 19, 231 - 243 (1927)

HEUSER, C.H. und STREETER, G.L.: Early stages in the development of pig embryos, from the period of initial cleavage to the time of the appearance of limb - buds
Contrib. Embryol. 2o, 1 - 3o (1929)

HITZIG, W.H.: Über die Entwicklung der Schweineplazenta
Acta anat. 7, 33 - 81 (1949)

KELLY, W.A. und ECKSTEIN, P.: Implantation, development of the fetus, and fetal membranes
in: Reproduction in Domestic Animals,
COLE, H.H. und CUPPS, P.T., Academic Press,
N.Y. und London, (1969)

KIRCHNER, C.: Immunohistologic studies of synthesis of uterine specific protein in rabbits and its passage through blastocyst coverings
Fertil. Steril. 23, 131 - 136 (1972)

KNIGHT, J.W.; BAZER, F.W. und WALLACE, H.D.: Hormonal regulation of porcine uterine protein secretion
J. Anim. Sci. 36, 546 - 553 (1973)

KNIGHT, J.W., BAZER, F.W. und WALLACE, H.D.: Effect of progesterone induced increase in uterine secretory activity on development of the porcine conceptus
J. Anim. Sci. 39, 743 - 746 (1974)

LANGMAN, J.: Medizinische Embryologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (197o)

LASLEY, E.L.: Ovulation, prenatal mortality and litter size in swine
J. Anim. Sci. 16, 335 - 34o (1957)

LEISER, R.: Kontaktaufnahme zwischen Trophoblast und Uterusepithel während der frühen Implantation beim Rind
Anat., Histol., Embryol. 4, 63 - 86 (1975)

LEISER, R. und WILLE, K.-H.: Cytochemical establishment of acid phosphatase in the bovine endometrium and trophoblast during implantation
Anat. Embryol. 148, 159 - 173 (1975 a)

LEISER, R. und WILLE, K.-H.: Alkaline phosphatase in the bovine endometrium during the early phase of implantation
Anat. Embryol. 148, 145 - 157 (1975 b)

LONGENECKER, D.E. und DAY, B.N.: Local effect of pregnancy on the Corpus luteum in the pig: Modifications of the utero - ovarian anatomical relationship
Anim. Sci. 37, 111 - 113 (1973)

MOORE, N.W.: Progesterone requirements for the maintenance of pregnancy in the ovariectomized ewe
J. Reprod. Fert. 43, 386 - 387 (1975)

MOOR, R.M. und ROWSON, L.E.A.: The Corpus luteum of the sheep: functional relationship between embryo and the corpus luteum
J. Endocr. 34, 233 (1966)

MOSSMAN, H.W.: Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures
Contrib. Embryol. 158, 133 - 229 (1937)

MÜLLER, H.G.: Der Zelleiweißstoffwechsel während der Nidation, Plazentation und Keimesentwicklung
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin (1964)

MURRAY, F.A., BAZER, F.W., WALLACE, H.D. und WARNICK, A.C.: Quantitative and qualitative variation in the secretion of protein by the porcine uterus during the estrous cycle
Biol. Reprod. 7, 314 - 32o (1972)

NICKEL, R., SCHUMMER, A. und SEIFERLE, E.: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere
Verlag Paul Parey, Berlin (1967)

NILSSON, O.: Changes of the luminal surface of the rat uterus of the blastocyst implantation
Anat. Entwickl.-Gesch. 144, 337 - 342 (1974 a)

NILSSON, O.: The morphology of blastocyst implantation
J. Reprod. Fert. 39, 187 - 194 (1974 b)

NOYES, R.W. und DICKMANN, Z.:Relationship of ovular age to endometrial development
J. Reprod. Fert. 1, 186 - 196 (196o)

OXENREIDER, S. L. und DAY, B.N.: Transport and cleavage of ova in swine
Anim. Sci. 24, 413 - 417 (1965)

PARR, M.B. und PARR, E.L.: Uterine luminal epithelium: Protrusions mediate endocytosis, not apocrine secretion, in the rat
Biol. Reprod. 11, 22o - 233 (1974)

PATTEN, B.M.: The embryology of the pig
J. Exp. Zool. 643, Z, 37 -137 (1927)

PERRY, J.S.: Fecundity and embryonic mortality in pigs
J. Embryol. 2, 3o8 - 321 (1954)

PERRY, J.S., HEAP, R.B. und AMOROSO, E.C.: Steroid hormone production by the pig blastocysts
Nature (London) 245, 45 (1973)

PERRY, J.S. und ROWLANDS, I.W.: Early pregnancy in the pig
J. Reprod. Fert. 4, 175 - 188 (1962)

PETRY, G., KÜHNEL, W. und BEIER, H.M.: Untersuchungen zur hormonellen Regulation der Präimplantationsphase der Gravidität
I. Histologische, topochemische und biochemische Analysen am normalen Kaninchenuterus
Cytobiol. 2, Serien 1 - 32 (197o)

POMEROY, R.W.: Infertility and neonatal mortality in the sow. III. Neonatal mortality and fetal development
J. Agric. Sci. 54, 31 - 56 (1955)

RICHTER - GÖTZE: Tiergeburtshilfe
Paul Parey Verlag, Berlin-Hamburg (1960)

ROBERTS, G.P. und PARKER, J.M.: Makromolekular components of the luminal fluid from the bovine uterus
J. Reprod. Fert. 40, 291 - 303 (1974)

ROBERTSON, H.A. und KING, G.J.: Plasma concentrations of progesterone, oestrone, östradiol-17-β and of oestrone sulphate in the pig at implantation, during pregnancy and at parturation
J. Reprod. Fert. 40, 133 - 141 (1974)

ROBINSON, A.: Lectures on the early stages in the development of mammalian ova, and on the differentiation of the placental in the different groups of mammals
J. Anat. (London) 38, 325; 485 (1904)

ROSENFELD, M.G. und JOSHI, M.S.: A possible role of a specific uterine fluid peptidase in implantation in the rat
J. Reprod. Fert. 51, 137 - 139 (1977)

SAMMELWITZ, P.H., DZIUK, P.J. und NALBANDOV, A.V.: Effects of progesterone on embryonal mortality of rats and swine
Anim. Sci. 15, 1211 (1956) (Abstr.)

SCOFIELD, A.M., CLEGG, F.G. und LAMMING, G.E.: Embryonic mortality and uterine infection in the pig
J. Reprod. Fert. 36, 353 - 361 (1974)

SINOWATZ, F., TRÄUTNER, W. und SKOLEK-WINNISCH, R.: Zur Differenzierung der feto - maternellen Grenzschicht der epithelio - chorialen Plazenta während der Gravidität
73. Vers. d. Anat. Ges. in Innsbruck v. 12. - 15. Sept. (1978 a)

SINOWATZ, F., FRIESS, A.E., TRÄUTNER, W.
Zur Ultrastruktur der Uterindrüsen des Schweines während der Gravidität
12. Kongr. der Europ. Vereinig. d. Vet. Anat. in Saint - Vincent v. 5. - 8. Sept. (1978 b)

SQUIRE, G.D., BAZER, F.W. und MURRAY, F.A.: Electrophoretic patterns of porcine uterine protein secretions during the estrous cycle
Biol. Reprod. 7, 321 - 325 (1972)

SCHAUDER, W.: Über das Uterusepithel und den Trophoblasten der Plazenta des Schweines
Tierärztl. Rdschr. 47, (1941)

SCHAUDER, W.: Der gravide Uterus und die Plazenta des Tapir mit Vergleich von Uterus und Plazenta des Schweines und Pferdes
Morph. Jahrb. 89, 4o7 - 437 (1944)

SCHLAFKE, S. und ENDERS, A.C.: Cellular basis of interaction between trophoblast and uterus at implantation
Biol. Reprod. 12, 41 - 65 (1975)

SCHRÖDER, R.: Mikroskopische Anatomie des Menschen Bd. VII/1 Verlag Julius Springer, Berlin (193o)

SCHMALTZ, R.: Das Geschlechtsleben der Haussäugetiere Verlagsbuchhandlung Richard Schoetz, Berlin (1921)

STARCK, D.: Ontogenie und Entwicklungsphysiologie der Säugetiere Handbuch d. Zoologie, VIII/9, Berlin Walter de Gruyter & Co. (1959)

STRAUSS, F.: Implantation und Implantationsvorbereitung bei Säugetieren Anat. Anz. Erg.bd. zu Bd. 1o6/1o7 (1959)

TACHI, S., TACHI, C. und LINDNER, H.R.: Ultrastructural features of blastocyst attachment and trophoblastic invasion in the rat J. Reprod. Fert. 21, 37 - 56 (197o)

TÖNDURY, G.: Zum Feinbau des Chorionepithels der Schweineplacenta Rev. suisse Zool. 51, 369 - 376 (1944)

WARWICK, B.L.: Intra - uterine migration of ova in the sow Anat. Rec. 33, 29 - 33 (1927)

WILDT, D.E., CULVER, A.A., MORCOM, C.B. und DUKELOW, W.R.: Effect of administration of progesterone and östrogen on litter size in pigs J. Reprod. Fert. 48, 2o9 - 211 (1976)

WILLE, K.-H. und LEISER, R.: Adenosintriphosphatasen im bovinen Endometrium und im Trophoblasten während der Implantation
Anat. Anz. 141, 4o1 - 419 (1977)

WIMSATT, W.A.: New histological observations on the placenta of the sheep
Am. J. Anat. 87, 391 - 436 (195o)

WISLOCKI, G.G. und DEMPSEY, E.W.: Histochemical reactions of the placenta of the pig
Am. J. Anat. 78, 281 - 333 (1946)

ZIETZSCHMANN, O.: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte der Haustiere
Verlagsbuchhandlung R. Schoetz, Berlin (1924)

7. Bildanhang

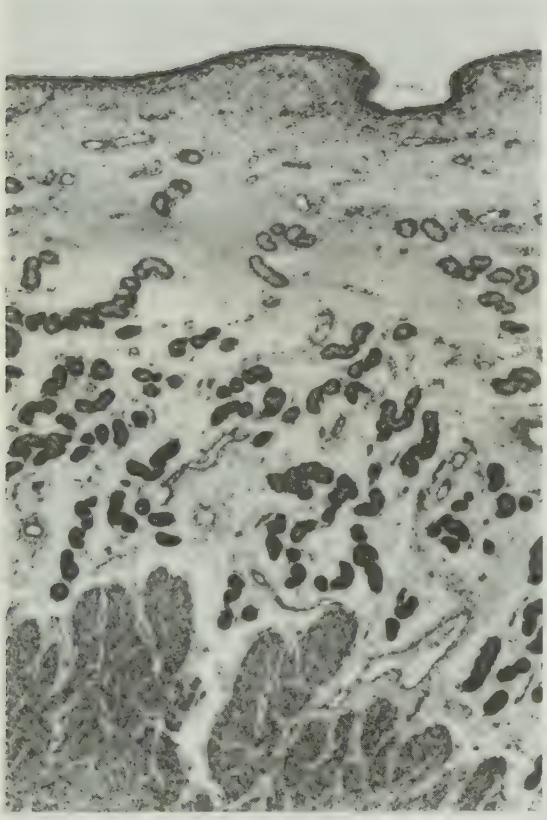


Abb. 1: 11. Tag der Gravidität

Übersicht über die Wandschichten des Uterus mit Lamina epithelialis, Zonae compacta und spongiosa der Tunica mucosa und angrenzender Tunica muscularis.
Paraplast, HE (x 6o)

Abb. 2: 11. Tag der Gravidität. Geringgradige Einfaltung der Oberfläche des Endometriums. Paraplast, HE (x 14o)

Abb. 3: 12. Tag der Gravidität. Stärkere Einfaltung der Oberfläche des Endometriums. Paraplast, Goldner (x 14o)

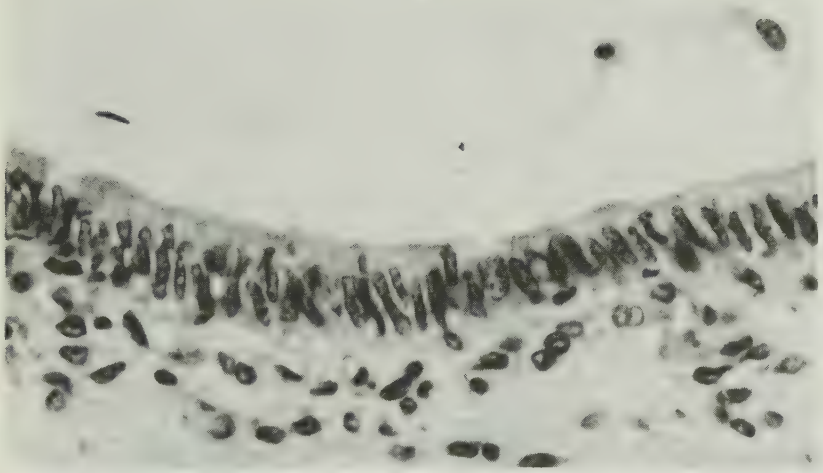


Abb. 4: 11. Tag der Gravidität. Einschichtiges hochprismatisches Uterusepithel mit flacher Zelloberfläche. Im Lumen einschichtiges Trophoblastepithel.
Paraplast, HE (x 600)

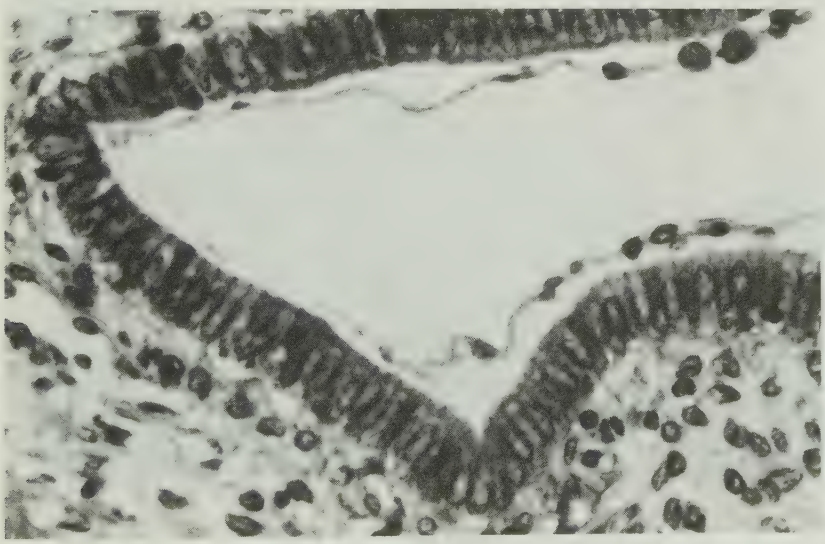
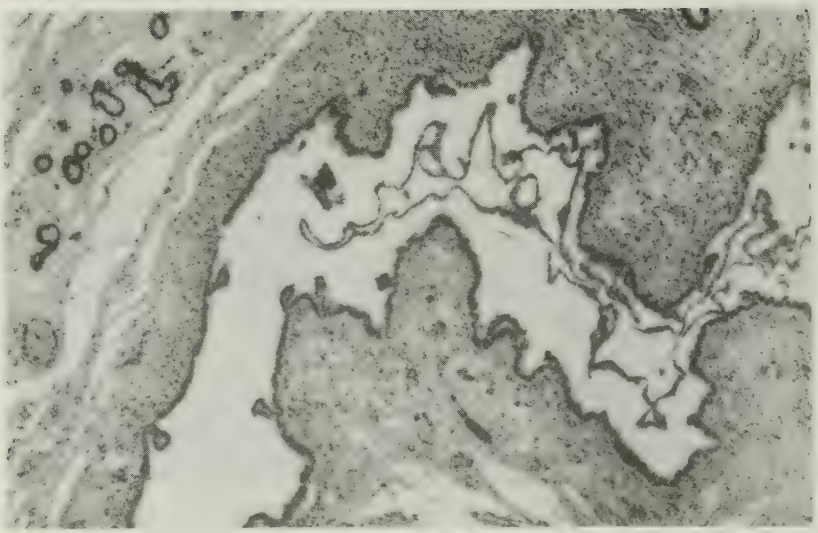


Abb. 5: 12. Tag der Gravidität. Vorwölbung einzelner Zellapices in das Lumen gegenüber dem Trophoblasten.
Paraplast, Goldner (x 600)



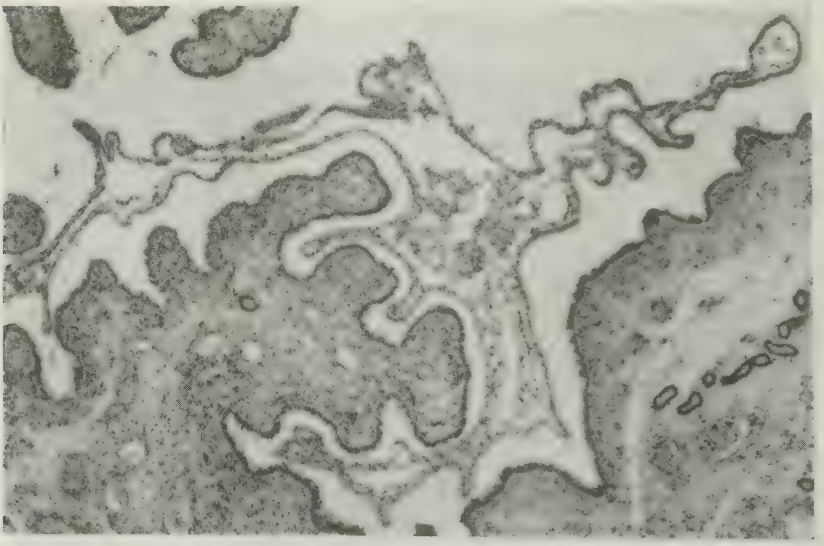


Abb. 6: 14. Tag der Gravidität
Abb. 7: 16. Tag der Gravidität
Keimling an der Implantationsstelle. Paraplast, HE (x 60)

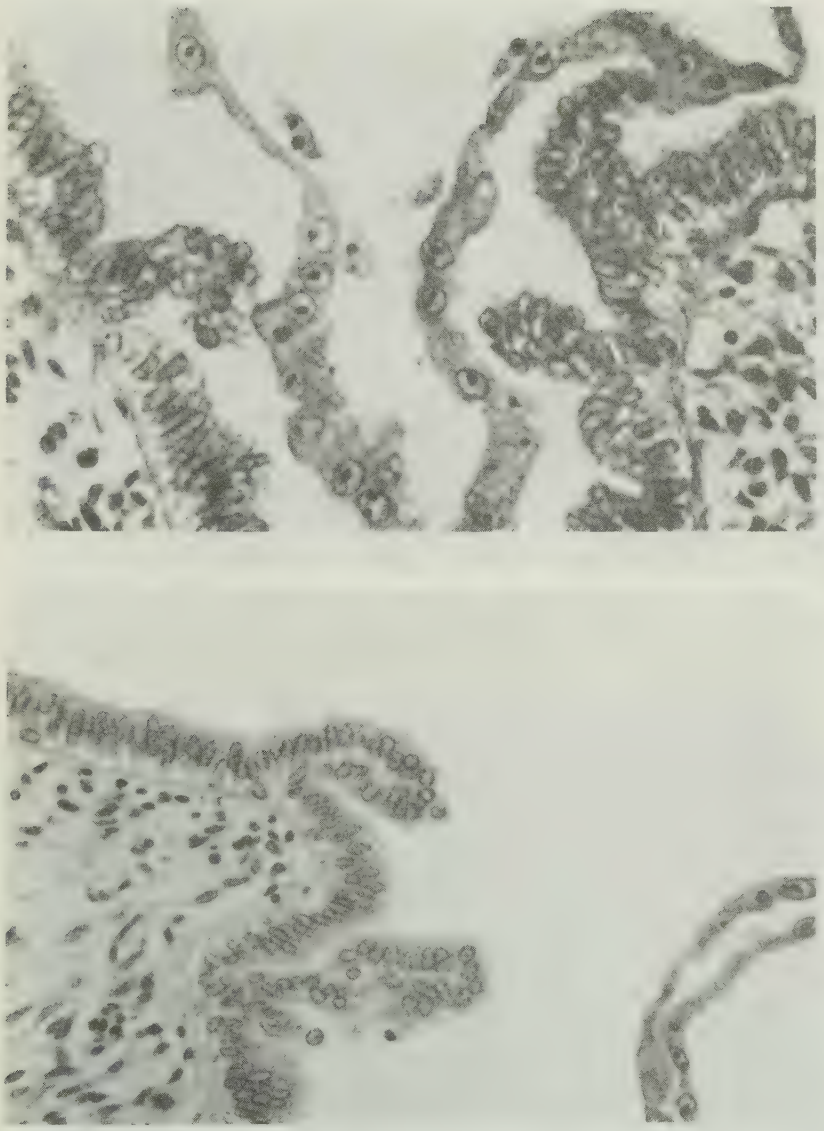


Abb. 8 und 9: 14. Tag der Gravidität. Uterusepithel mit für diesen Tag charakteristischen Epithel"pfropfen". Beginn der Unterlagerung der Trophoblastzellen mit Entodermzellen. Paraplast, Goldner (x 6oo und x 48o)

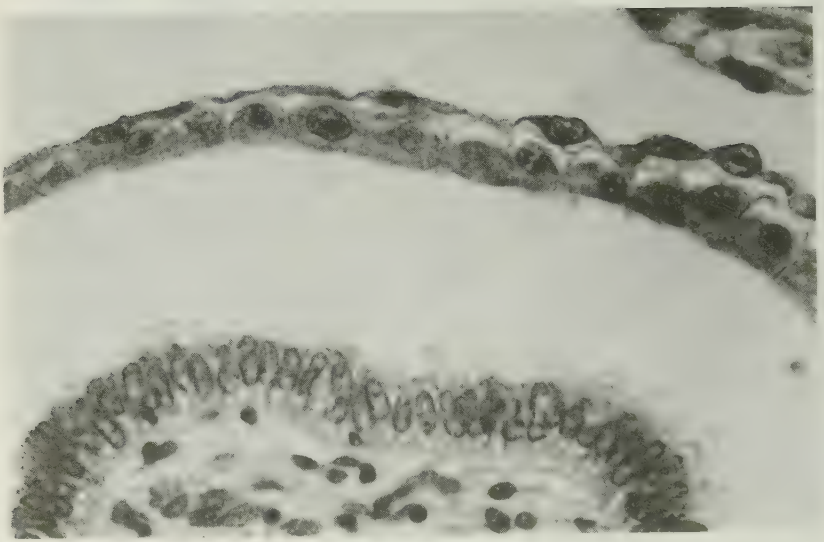


Abb. 1o: 16. Tag der Gravidität. Protrusionen der Zellen des Uterusepithels gegenüber dem zweischichtigen Trophoblasten. Paraplast, HE (x 6oo)

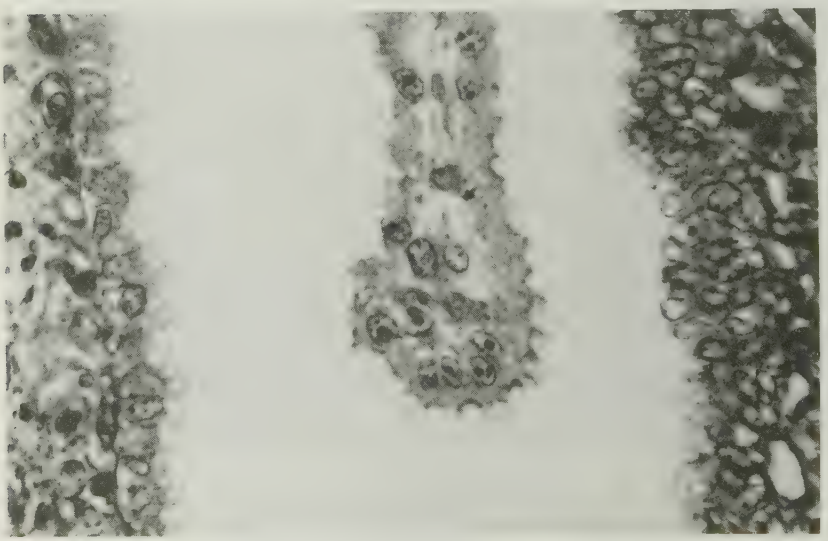


Abb. 11: 18. Tag der Gravidität. "Kuppel" und "Arkaden"-artige Form der freien Zellgrenze von Uterusepithel- und Trophoblastzelle. Paraplast, Azan (x 6oo)

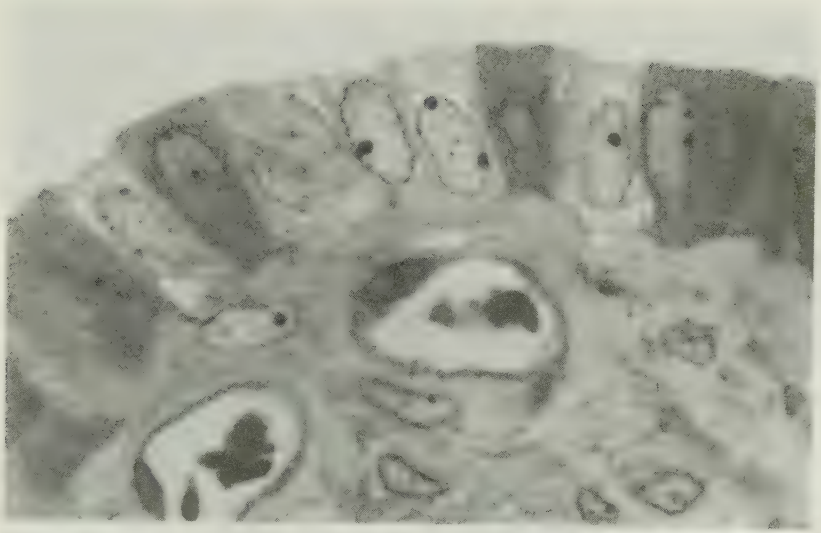


Abb. 12: 12. Tag der Gravidität. Uterusepithel mit hellen und dunklen Zellen und mit leichter Vorwölbung der freien Zelloberfläche.
Araldit, Semidünnschnitt, Methylblau-Safranin (x 1.4oo)

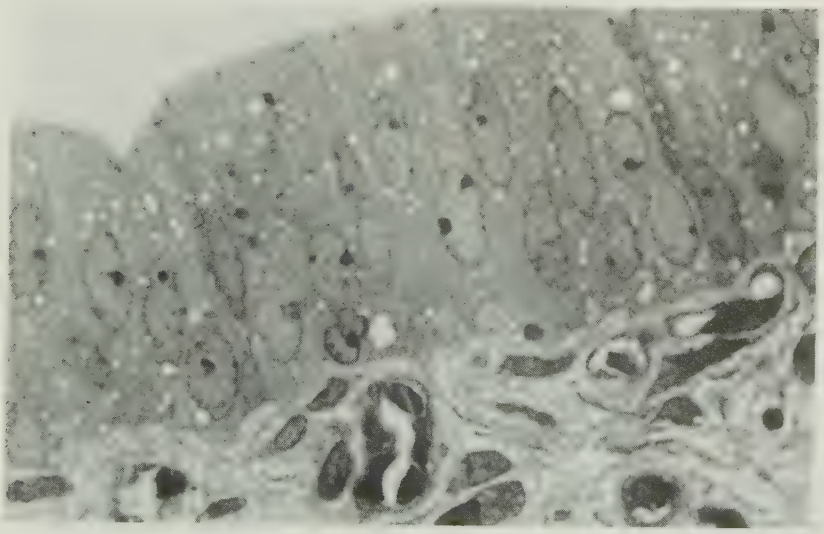


Abb. 13: 13. Tag der Gravidität. Auftreten von kleinen Vakuolen im Zytoplasma der Zelle des Uterusepithels.
Araldit, Semidünnschnitt, Methylblau-Safranin (x 1.4oo)

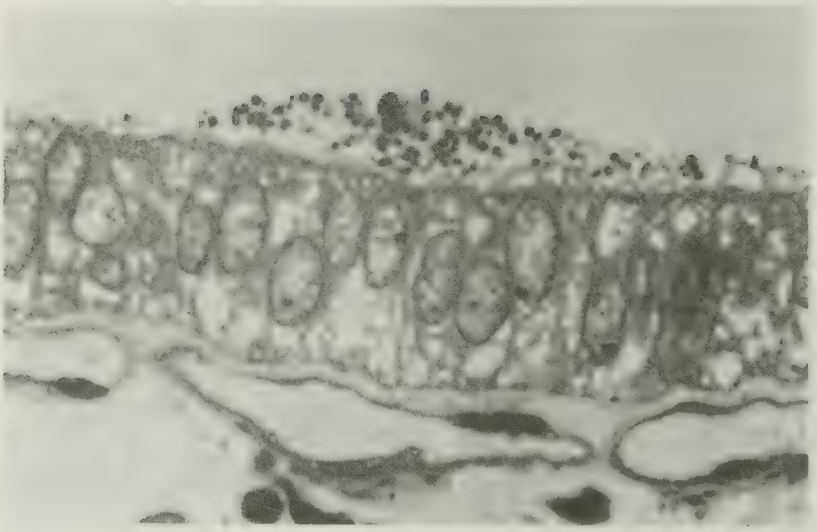


Abb. 14: 14. Tag der Gravidität. Uterusepithel mit zahlreichen unterschiedlich großen Vakuolen und Vesikeln. Auftreten von dunkler Granula im Lumen.
Araldit, Semidünnschnitt, Methylblau-Safranin (x 1.4oo)

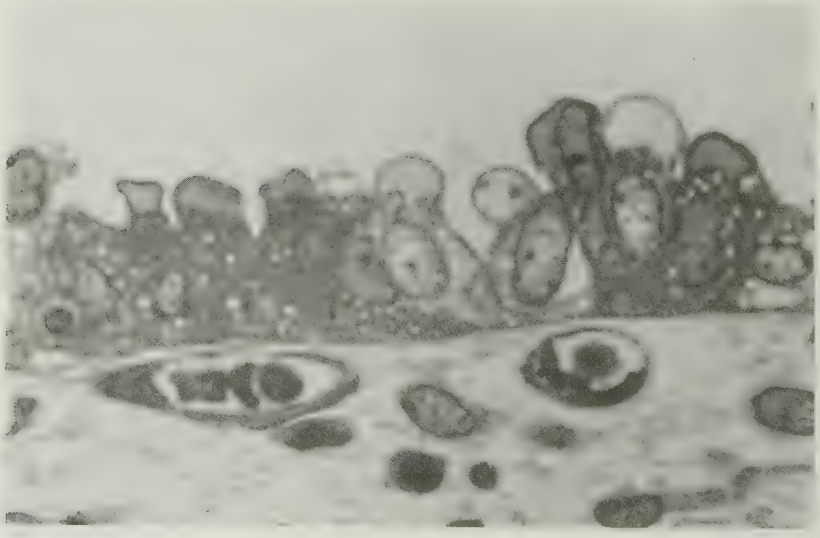


Abb. 15: 16. Tag der Gravidität. Uterusepithel mit pilzförmigen Protrusionen.
Araldit, Semidünnschnitt, Methylblau-Safranin (x 1.4oo)

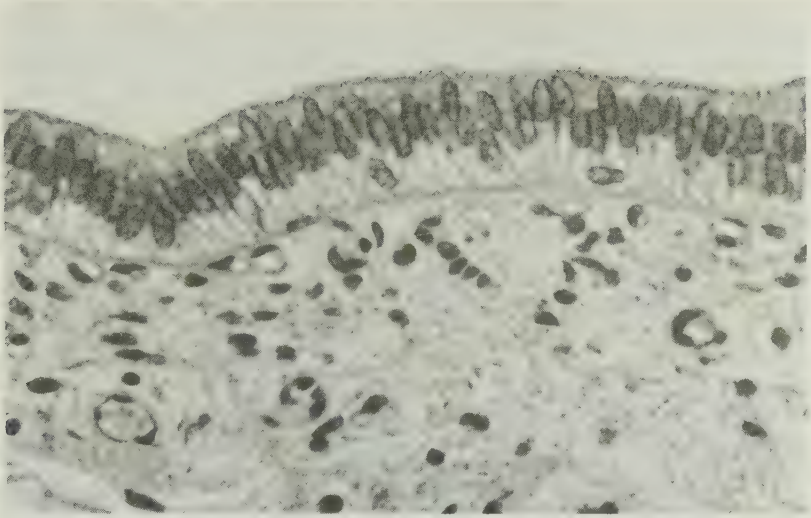


Abb. 16: 14. Tag der Gravidität. Uterusepithel zwischen den Implantationsstellen mit glatten oder leicht vorgewölbten Zellkuppen. Paraplast, HE (x 600)

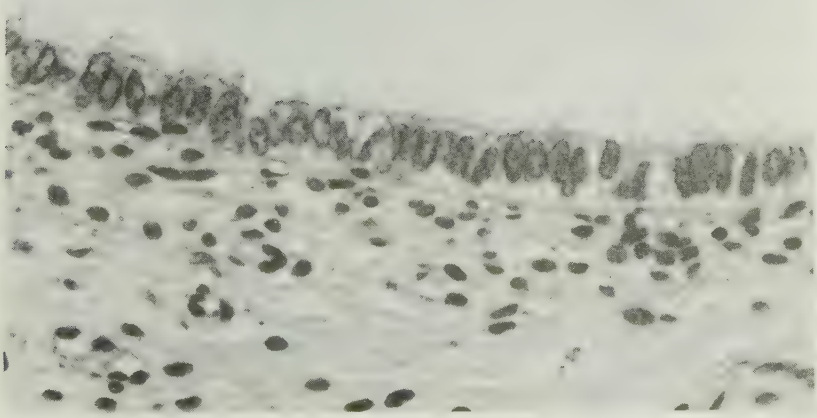


Abb. 17: 16. Tag der Gravidität. Uterusepithel zwischen den Implantationsstellen. Paraplast, HE (x 600)

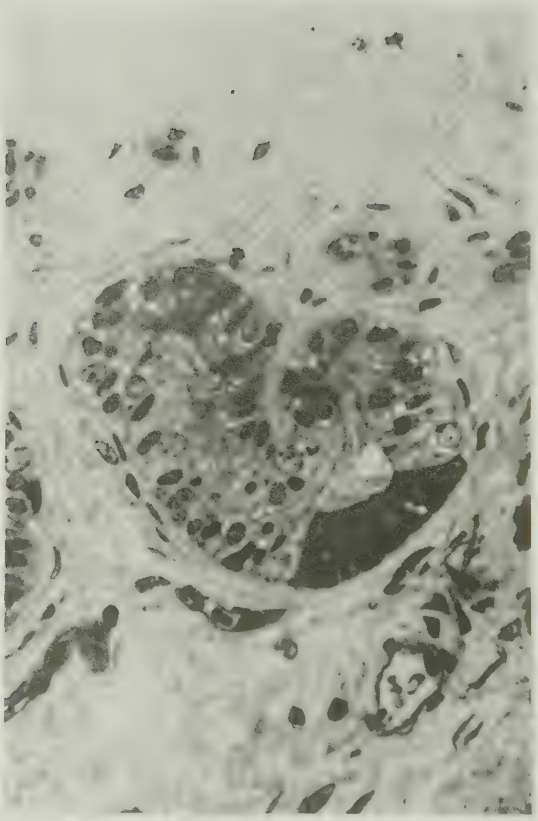


Abb. 18: 13. Tag der Gravidität. Querschnitt durch einen Uterusdrüsenschlauch im lumennahen Bereich mit hellen und dunklen Zellen.
Araldit, Semidünnschnitt, Methylblau-Safranin (x 1.4oo)

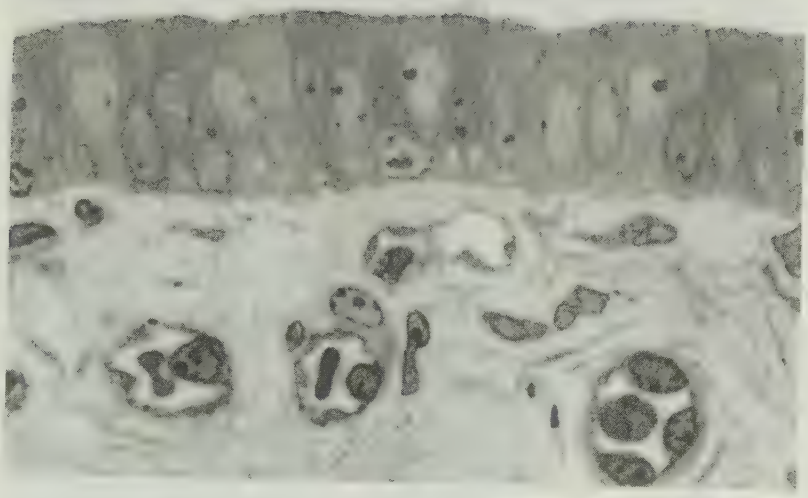


Abb. 19: Uterusepithel in der Luteinphase eines nicht-trächtigen Schweines
Araldit, Semidünnschnitt, Methylblau-Safranin (x 1.4oo)

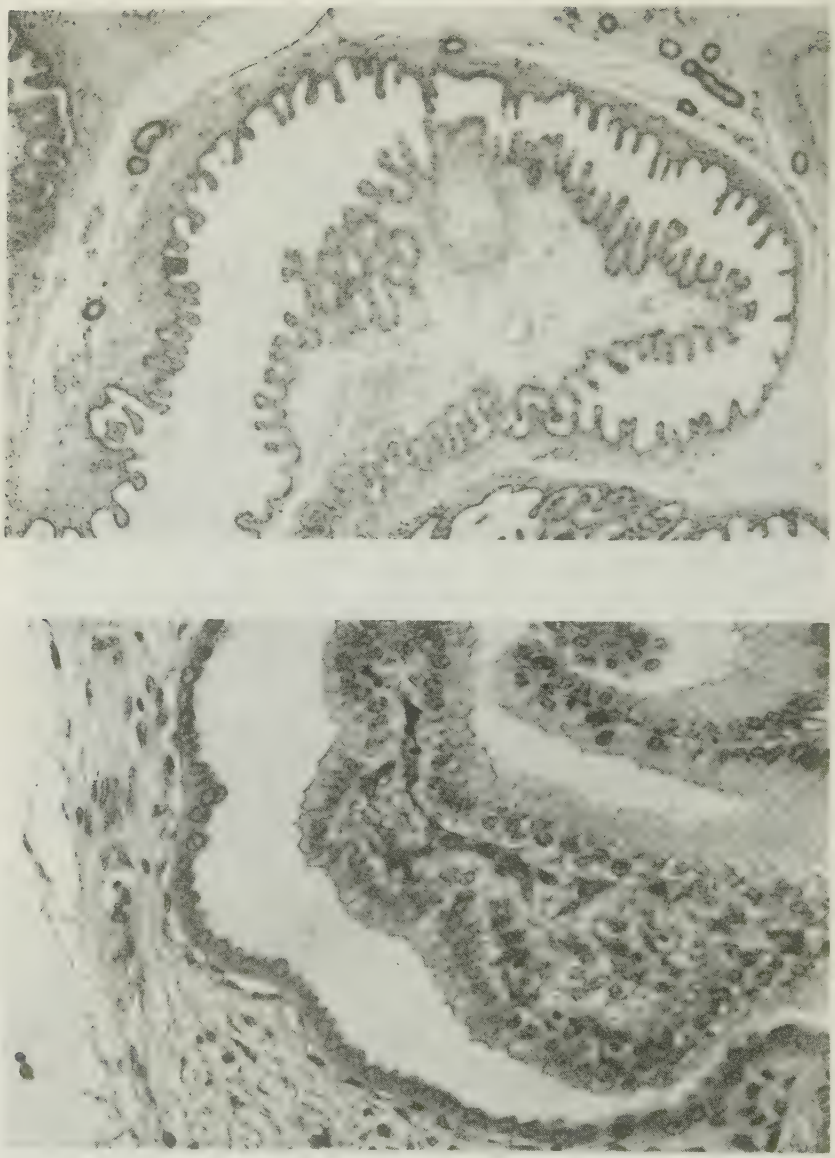


Abb. 2o und 21: 4.- 5. Graviditätswoche. Verzahnung der Plazenta fetalis und materna durch Zotten und Krypten (Abb. 2o) sowie durch "Kuppeln" und "Arkaden" der Uterusepithelzellen und des Chorionepithels (Abb. 21). Paraplast, HE (Abb. 2o: x 6o, Abb. 21: x 36o)

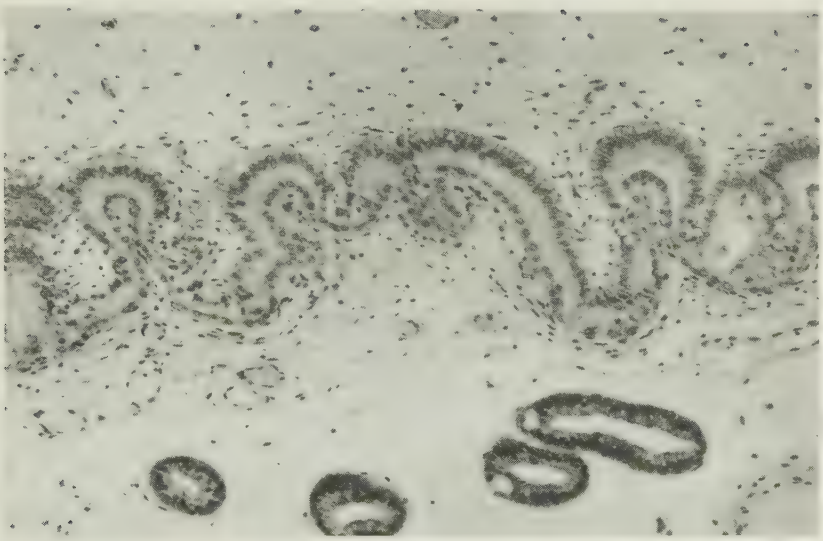


Abb. 22: 16. Woche der Gravidität. Flaches Uterusepithel gegenüber hochprismatischen Zellen des Chorionepithels zum Ende der Gravidität. Paraplast, HE (x 14o)

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. P. Walter möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und für seine jederzeit gewährte Unterstützung sehr herzlich danken.

Zu besonderem Dank bin ich Frau Privatdozentin Dr. I. Rüsse verpflichtet, die mich stets unermüdlich und tatkräftig unterstützte.

Desgleichen bedanke ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern des Lehrstuhles für Histologie und Embryologie der Tiere für ihre freundliche Hilfe.

LEBENSLAUF

Persönliche Angaben

Christa Krzonkalla, geb. Richter, verheiratet mit
Dr. Michael Krzonkalla, Assistenzarzt, zwei Kinder

Geburt:	27. 12. 1943 in Hamburg
Vater:	Walter Richter, Technischer Angestellter
Mutter:	Clara Richter, geb. Schulz, Hausfrau

Schulausbildung

1949 - 1955	Volksschule Hamburg
1955 - 1960	Mittelschule Hamburg
1960 - 1963	Lehre als Kaufmann der Grundstücks und Wohnungswirtschaft
1963 - 1964	Abendgymnasium Hamburg
1967 - 1968	Abendgymnasium München

Schulabschluß: Abitur 1968

Studium: 1969 bis 1974 Studium der Tiermedizin an der Universität München

Approbation: Januar 1975

Dissertation: Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dez. 1974 bis März 1979 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Walter in dem Institut für Histologie und Embryologie der Tiere der Tiermedizinischen Fakultät der Universität München durchgeführt.